

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

20.11.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

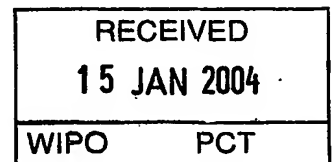
This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2002年11月22日

出 願 番 号
Application Number: 特願2002-338939

[ST. 10/C]: [JP2002-338939]

出 願 人
Applicant(s): 武田薬品工業株式会社



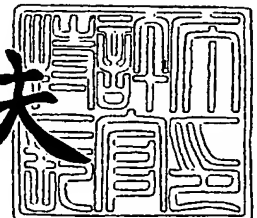
BEST AVAILABLE COPY

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年12月25日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 B02372

【提出日】 平成14年11月22日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07D403/00
A61P 7/02

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府箕面市半町4丁目12番25-202号

【氏名】 久保 恵司

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府交野市星田4丁目10番13-302号

【氏名】 黒板 孝信

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県西宮市上大市4丁目21番23-306号

【氏名】 今枝 泰宏

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府池田市鉢塚3丁目5番21C号

【氏名】 川村 正起

【特許出願人】

【識別番号】 000002934

【氏名又は名称】 武田薬品工業株式会社

【代理人】

【識別番号】 100114041

【弁理士】

【氏名又は名称】 高橋 秀一

【選任した代理人】

【識別番号】 100106323

【弁理士】

【氏名又は名称】 関口 陽

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005142

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9909276

【包括委任状番号】 0203423

【プルーフの要否】 要

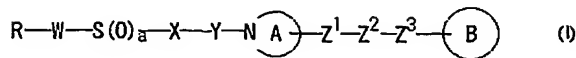
【書類名】明細書

【発明の名称】イミダゾール誘導体、その製造法及び用途

【特許請求の範囲】

【請求項 1】式 (I)

【化 1】



〔式中、Rは置換されていてもよい環状の炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、Wは結合手または置換されていてもよい2価の鎖状の炭化水素基を示し、Xは置換されていてもよい2価の炭化水素基を示し、Yは-CO-, -S(0)-, -S(0)₂-または結合手を示し、環Aは置換されていてもよいピロリジン環、置換されていてもよいピペリジン環または置換されていてもよいパーヒドロアゼピン環を示し、Z¹およびZ³はそれぞれ独立して結合手または置換されていてもよい2価の鎖状の炭化水素基を示し、Z²は -N(R¹)-, -O-, -S(0)-, -S(0)₂-, -CO-, -CH(R¹)- または結合手 (R¹は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアシル基、エステル化されていてもよいカルボキシル基または置換されていてもよいカルバモイル基を示す) を示し、環Bは置換されていてもよいイミダゾール環を示し、環Bにおけるイミダゾール環が有していてもよい置換基とR¹とが互いに結合して置換されていてもよい環を形成していてもよく、aは0, 1または2を示す。〕で表される化合物またはその塩。

【請求項 2】請求項 1 記載の化合物のプロドラッグ。

【請求項 3】Rが置換されていてもよいアリール基である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】Rがハロゲン原子で置換されていてもよいナフチルまたはハロゲン原子で置換されていてもよいインドリルである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 5】Wが結合手である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 6】Xが置換されていてもよい2価の鎖状の炭化水素基である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 7】 Y が -CO- である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 8】 環 A が置換されていてもよいピペリジン環である請求項 1 記載の化合物。

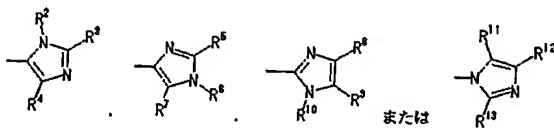
【請求項 9】 式

【化 2】



が、式

【化 3】



〔式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} および R^{13} はそれぞれ独立して置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよいアルキルスルフィニル基、置換されていてもよいアルキルスルホニル基、置換されていてもよいアシル基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいカルバモイル基または置換されていてもよいアミノ基を示し、 R^2 と R^3 、 R^5 と R^6 、 R^6 と R^7 、 R^8 と R^9 、 R^9 と R^{10} または R^{11} と R^{12} とがそれぞれ互いに結合して置換されていてもよい環を形成していてもよい。〕である請求項 1 記載の化合物。

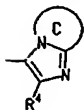
【請求項 10】 式

【化 4】



が、式

【化 5】



〔式中、環Cは置換されていてもよい含窒素複素環を示し、他の記号は前記と同意義を示す。〕である請求項1記載の化合物。

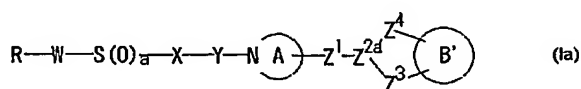
【請求項11】環Bにおけるイミダゾール環が有していてもよい置換基と R^1 とが環を形成していない請求項1記載の化合物。

【請求項12】 Z^2 が $-N(R^1)-$ または $-CH(R^1)-$ (R^1 は前記と同意義を示す。)であり、環Bにおけるイミダゾール環が有する置換基と R^1 とが互いに結合して置換されていてもよい環を形成している請求項1記載の化合物。

【請求項13】

【化6】

式(I)が、式(Ia)



〔式中、環B'は置換されていてもよいイミダゾール環を示し、 Z^{2a} はNまたはCHを示し、 Z^4 は置換されていてもよい2価の鎖状の炭化水素基を示し、他の記号は前記と同意義を示す。〕である請求項1記載の化合物。

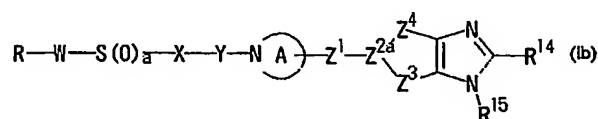
【請求項14】 Z^{2a} が窒素原子である請求項13記載の化合物。

【請求項15】 Z^3 および Z^4 がそれぞれ独立してオキシ基で置換されていてもよい2価の鎖状の炭化水素基である請求項13記載の化合物。

【請求項16】

式(I)が、式(Ib)

【化7】



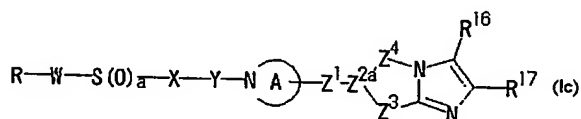
〔式中、 R^{14} および R^{15} はそれぞれ独立して水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよいアルキルスルフィニル基、置換されていてもよいアルキ

ルスルホニル基、置換されていてもよいアシル基、エステル化されていてもよいカルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基または置換されていてもよいアミノ基を示し、R¹⁴とR¹⁵とが互いに結合して置換されていてもよい環を形成していてもよく、他の記号は前記と同意義を示す。) である請求項1記載の化合物。

【請求項17】

式(I)が、式(Ic)

【化8】

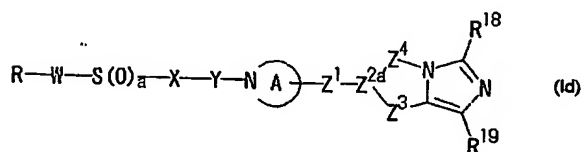


[式中、R¹⁶およびR¹⁷はそれぞれ独立して水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよいアルキルスルフィニル基、置換されていてもよいアルキルスルホニル基、置換されていてもよいアシル基、エステル化されていてもよいカルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基または置換されていてもよいアミノ基を示し、R¹⁶とR¹⁷とが互いに結合して置換されていてもよい環を形成していてもよく、他の記号は前記と同意義を示す。) である請求項1記載の化合物。

【請求項18】

式(I)が、式(Id)

【化9】



[式中、R¹⁸およびR¹⁹はそれぞれ独立して水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよいアルキルスルフィニル基、置換されていてもよいアルキ

ルスルホニル基、置換されていてもよいアシル基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいカルバモイル基または置換されていてもよい置換されていてもよいアミノ基を示し、他の記号は前記と同意義を示す。)である請求項1記載の化合物。

【請求項19】 aが2である請求項1記載の化合物。

【請求項20】 請求項1または2記載の化合物を含有することを特徴とする医薬。

【請求項21】 抗血液凝固剤である請求項20記載の医薬。

【請求項22】 活性化血液凝固第X因子阻害剤である請求項20記載の医薬。

【請求項23】 心筋梗塞、脳血栓症、深部静脈血栓症、肺血栓塞栓症または手術中・術後の血栓塞栓症の予防・治療剤である請求項20記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は活性化血液凝固第X因子(FXa)を阻害して抗凝固作用ならびに抗血栓作用を有する、動脈および静脈の血栓閉塞性疾患、炎症、癌などの予防および治療に有用な新規イミダゾール誘導体、その製造方法および用途に関する。

【0002】

【従来の技術】

心筋梗塞、脳血栓症等の予防および治療には血栓の形成を抑制することが重要であり、血栓抑制剤として抗トロンビン剤、血小板凝集阻害剤等の研究開発が種々行われている。しかしながら、血小板凝集阻害剤はもちろん、抗トロンビン剤も抗凝固作用と共に血小板の凝集を抑制することから、これらの薬剤は副作用として出血傾向等を示し、その安全性に問題がある。一方、FXa阻害剤は、特異的に凝固因子のみを阻害するため安全な抗凝固剤になると考えられている。

これまで、FXa阻害作用を有する化合物が、例えば特許文献1～6および非特許文献1等を開示されている。

【0003】

【特許文献1】

特開平 7-112970 号公報

【特許文献 2】

特開平 5-208946 号公報

【特許文献 3】

国際公開第 96/16940 号パンフレット

【特許文献 4】

国際公開第 96/40679 号パンフレット

【特許文献 5】

国際公開第 96/10022 号パンフレット

【特許文献 6】

国際公開第 02/06234 号パンフレット

【非特許文献 1】

「ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー, 1998 年, 第 41 巻, p. 3357」

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

従来の FXa 阻害剤と比べて、薬効、経口吸収性、作用持続性などに優れ、かつ副作用の少ない、血栓症治療薬として有用な新規化合物の開発が望まれている。

【0005】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、強い FXa 特異的阻害作用を有するイミダゾール誘導体が経口投与で持続的かつ十分な効果を発揮でき、動脈および静脈の血栓閉塞性疾患、炎症および癌の予防および治療に有用であると考えて、鋭意研究を重ねてきた。

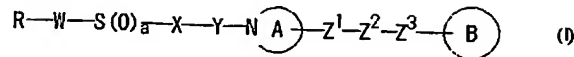
その結果、下記式 (I) で表される新規イミダゾール誘導体またはその塩〔以下、化合物 (I) と称することがある〕が特異的で強力な FXa 阻害作用を有し、安全性が高く、経口投与で持続的かつ十分な効果を発揮することを見出し、本発明を完成するに至った。

【0006】

すなわち、本発明は、

(1) 式 (I)

【化10】



〔式中、Rは置換されていてもよい環状の炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、Wは結合手または置換されていてもよい2価の鎖状の炭化水素基を示し、Xは置換されていてもよい2価の炭化水素基を示し、Yは-CO-, -S(O)-, -S(O)₂-または結合手を示し、環Aは置換されていてもよいピロリジン環、置換されていてもよいピペリジン環または置換されていてもよいパーヒドロアゼピン環を示し、Z¹およびZ³はそれぞれ独立して結合手または置換されていてもよい2価の鎖状の炭化水素基を示し、Z²は -N(R¹)-, -O-, -S(O)-, -S(O)₂-, -CO-, -CH(R¹)- または結合手 (R¹は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアシル基、エステル化されていてもよいカルボキシル基または置換されていてもよいカルバモイル基を示す) を示し、環Bは置換されていてもよいイミダゾール環を示し、環Bにおけるイミダゾール環が有していてもよい置換基とR¹とが互いに結合して置換されていてもよい環を形成していてもよく、aは0, 1または2を示す。〕で表される化合物またはその塩；

(2) 前記 (1) 記載の化合物のプロドラッグ；

(3) Rが置換されていてもよいアリール基である前記 (1) 記載の化合物；

(4) Rがハロゲン原子で置換されていてもよいナフチルまたはハロゲン原子で置換されていてもよいインドリルである前記 (1) 記載の化合物；

(5) Wが結合手である前記 (1) 記載の化合物；

(6) Xが置換されていてもよい2価の鎖状の炭化水素基である前記 (1) 記載の化合物；

(7) Yが-CO-である前記 (1) 記載の化合物；

(8) 環Aが置換されていてもよいピペリジン環である前記 (1) 記載の化合物；

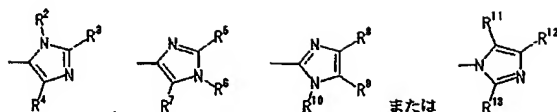
(9) 式

【化 1 1】



が、式

【化 1 2】



〔式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} および R^{13} はそれぞれ独立して置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよいアルキルスルフィニル基、置換されていてもよいアルキルスルホニル基、置換されていてもよいアシル基、エステル化されていてもよいカルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基または置換されていてもよいアミノ基を示し、 R^2 と R^3 、 R^5 と R^6 、 R^6 と R^7 、 R^8 と R^9 、 R^9 と R^{10} または R^{11} と R^{12} とがそれぞれ互いに結合して置換されていてもよい環を形成していてもよい。〕である前記 (1) 記載の化合物；

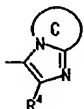
(10) 式

【化 1 3】



が、式

【化 1 4】



〔式中、環 C は置換されていてもよい含窒素複素環を示し、他の記号は前記と同意義を示す。〕である前記 (1) 記載の化合物；

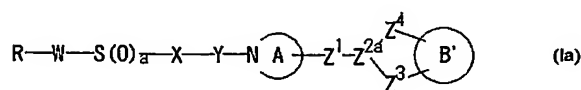
(11) 環Bにおけるイミダゾール環が有していてもよい置換基と R^1 とが環を形成していない前記(1)記載の化合物;

(12) Z^2 が $-N(R^1)-$ または $-CH(R^1)-$ (R^1 は前記と同意義を示す。) であり、環Bにおけるイミダゾール環が有する置換基と R^1 とが互いに結合して置換されていてもよい環を形成している前記(1)記載の化合物;

(13)

【化15】

式(I)が、式(Ia)



〔式中、環B'は置換されていてもよいイミダゾール環を示し、 Z^{2a} はNまたはCHを示し、 Z^4 は置換されていてもよい2価の鎖状の炭化水素基を示し、他の記号は前記と同意義を示す〕である前記(1)記載の化合物;

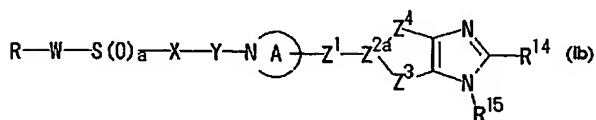
(14) Z^{2a} が窒素原子である前記(13)記載の化合物;

(15) Z^3 および Z^4 がそれぞれ独立してオキソ基で置換されていてもよい2価の鎖状の炭化水素基である前記(13)記載の化合物;

(16)

式(I)が、式(Ib)

【化16】



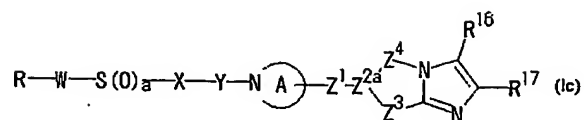
〔式中、 R^{14} および R^{15} はそれぞれ独立して水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよいアルキルスルフィニル基、置換されていてもよいアルキルスルホニル基、置換されていてもよいアシル基、エステル化されていてもよいカルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基または置換されていてもよいアミノ基を示し、 R^{14} と R^{15} とが互いに結合して置換されていてもよい

環を形成していてもよく、他の記号は前記と同意義を示す。) である前記 (1) 記載の化合物;

(17)

式 (I) が、式 (I c)

【化17】

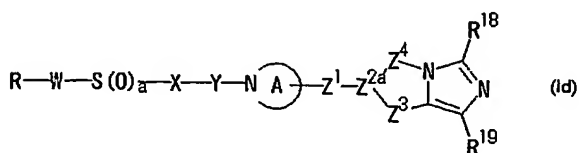


[式中、R¹⁶ および R¹⁷ はそれぞれ独立して水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよいアルキルスルフィニル基、置換されていてもよいアルキルスルホニル基、置換されていてもよいアシル基、エステル化されていてもよいカルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基または置換されていてもよいアミノ基を示し、R¹⁶ と R¹⁷ とが互いに結合して置換されていてもよい環を形成していてもよく、他の記号は前記と同意義を示す。) である前記 (1) 記載の化合物;

(18)

式 (I) が、式 (I d)

【化18】



[式中、R¹⁸ および R¹⁹ はそれぞれ独立して水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよいアルキルスルフィニル基、置換されていてもよいアルキルスルホニル基、置換されていてもよいアシル基、エステル化されていてもよいカルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基または置換されていてもよい置換されていてもよいアミノ基を示し、他の記号は前記と同意義を示す。]

である前記 (1) 記載の化合物；

(19) a が 2 である前記 (1) 記載の化合物；

(20) 前記 (1) または (2) 記載の化合物を含有することを特徴とする医薬；

(21) 抗血液凝固剤である前記 (20) 記載の医薬；

(22) 活性化血液凝固第 X 因子阻害剤である前記 (20) 記載の医薬；

(23) 心筋梗塞、脳血栓症、深部静脈血栓症、肺血栓塞栓症または手術中・術後の血栓塞栓症の予防・治療剤である前記 (20) 記載の医薬；などに関する。

【0007】

前記式中、R は置換されていてもよい環状の炭化水素基または置換されていてもよい複素環基（好ましくは、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよい芳香族複素環基）を示す。

R で示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」における「環状の炭化水素基」としては、例えば、脂環式炭化水素基、アリール基等が挙げられ、なかでもアリール基等が好ましい。

環状の炭化水素基の例としての「脂環式炭化水素基」としては、例えば、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルカジエニル基等の飽和又は不飽和の脂環式炭化水素基が挙げられる。

ここで、「シクロアルキル基」としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル等の C₃ - 9 シクロアルキル等が挙げられる。

「シクロアルケニル基」としては、例えば、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル、1-シクロブテン-1-イル、1-シクロペンテン-1-イル、1-シクロヘキセン-1-イル、1-シクロヘプテン-1-イル等の C₃ - 9 シクロアルケニル基等が挙げられる。

「シクロアルカジエニル基」としては、例えば、2,4-シクロペンタジエン-1-イル、2,4-シクロヘキサジエン-1-イル、2,5-シクロヘキサジエン-1-イル等の C₄ - 6 シクロアルカジエニル基等が挙げられる。

環状の炭化水素基の例としての「アリール基」としては、単環式又は縮合多環式芳香族炭化水素基が挙げられ、例えば、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル等のC₆－14アリール基等が好ましく、中でもフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等が特に好ましい。

また、環状の炭化水素基の例としては、1,2-ジヒドロナフチル、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル、インデニル、ジヒドロベンゾシクロヘプテニル、フルオレニルなどのように、上記した脂環式炭化水素基および芳香族炭化水素基から選ばれる同一または異なった2～3個の基（好ましくは2種以上の基）の縮合から誘導される二環式または三環式炭化水素基などが挙げられる。

【0008】

Rで示される「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」としては、例えば、環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種（好ましくは1ないし2種）を少なくとも1個（好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個）含む芳香族複素環基、飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）等が挙げられる。

該「芳香族複素環基」としては、例えば、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等の5ないし6員の芳香族単環式複素環基、および、例えば、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ〔b〕チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1,2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾピラニル、1,2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 α -カルボリニル、 β -カ

ルポリニル、 γ -カルポリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ〔1, 2-b〕ピリダジニル、ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 2-b〕ピリダジニル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-b〕ピリダジニル等の 8~16 員（好ましくは、8~12 員）の芳香族縮合複素環基（好ましくは、前記した 5 ないし 6 員の芳香族単環式複素環基 1~2 個（好ましくは、1 個）がベンゼン環 1~2 個（好ましくは、1 個）と縮合した複素環または前記した 5 ないし 6 員の芳香族単環式複素環基の同一または異なった複素環 2~3 個（好ましくは、2 個）が縮合した複素環、より好ましくは前記した 5 ないし 6 員の芳香族単環式複素環基がベンゼン環と縮合した複素環、とりわけ好ましくはインドリル、ベンゾフラニル、ベンゾ〔b〕チエニル、ベンゾピラニル等）等が挙げられる。

該「非芳香族複素環基」としては、例えば、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ペリジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル等の 3~8 員（好ましくは 5~6 員）の飽和あるいは不飽和（好ましくは飽和）の非芳香族単環式複素環基（脂肪族単環式複素環基）、1, 3-ジヒドロイソインドリル等のように前記した非芳香族単環式複素環基 1~2 個（好ましくは、1 個）がベンゼン環 1~2 個（好ましくは、1 個）と縮合した複素環基、前記した非芳香族単環式複素環基 1~2 個（好ましくは、1 個）が前記した 5 ないし 6 員の芳香族単環式複素環基の複素環 1~2 個（好ましくは、1 個）と縮合した複素環基、あるいは 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル等のように前記した芳香族単環式複素環基又は芳香族縮合複素環基の一部又は全部の二重結合が飽和した非芳香族複素環基等が挙げられる。

【0009】

R で示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における置換基としては、例えば、置換されていてもよい

アルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいイミドイル（例えば、式 $-C(U')=N-U$ [式中、Uは水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、カルボン酸由来のアシル基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいチオール基又は置換されていてもよい水酸基を示し、U' は水素原子、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよい炭化水素基又はカルボン酸由来のアシル基を示す（Uは好ましくは水素原子を示す）] で表される基等）、置換されていてもよいアミジノ（例えば、式 $-C(NT' T')=N-T$ [式中、T, T' および T' ' はそれぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基又はカルボン酸由来のアシル基を示す（Tは好ましくは水素原子を示す）] で表される基等）、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよいアルキルスルフィニル、置換されていてもよいアルキルスルホニル、エステル化されていてもよいカルボキシル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいチオカルバモイル、置換されていてもよいスルファモイル基、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等、好ましくは塩素、臭素等）、シアノ基、ニトロ基、スルホン酸由来のアシル、カルボン酸由来のアシル等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは1ないし3個）置換していてもよい。また、Rで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」は、オキソ基またはチオキソ基を有していてもよく、例えば、Rがベンゾピラニルである場合、Rはベンゾ- α -ピロニル、ベンゾ- γ -ピロニルなどを形成していてもよい。

【0010】

Rで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における置換基としての「置換されていてもよいアリール」における「アリール」としては、例えば、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル等のC₆-14アリール等が挙げられる。こ

ここで、アリーの置換基としては、低級アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ等のC₁－6アルコキシ等）、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、低級アルキル（例、メチル、エチル、プロピル等のC₁－6アルキル等）、低級アルケニル（例、ビニル、アリル等のC₂－6アルケニル等）、低級アルキニル（例、エチニル、プロパルギル等のC₂－6アルキニル等）、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよい水酸基、シアノ基、置換されていてもよいアミジノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等のC₁－6アルコキシカルボニル等）、置換されていてもよいカルバモイル基（例、5ないし6員の芳香族単環式複素環基（例、ピリジニルなど）で置換されていてもよいC₁－6アルキルまたはアシル（例、ホルミル、C₂－6アルカノイル、ベンゾイル、ハロゲン化されていてもよいC₁－6アルコキシカルボニル、ハロゲン化されていてもよいC₁－6アルキルスルホニル、ベンゼンスルホニル等）で置換されていてもよいカルバモイル基、1－アゼチジニルカルボニル、1－ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル（硫黄原子は酸化されていてもよい）、1－ピペラジニルカルボニル等）等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし3個置換していてもよい。

【0011】

Rで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における置換基としての「置換されていてもよいアリール」における置換基としての「置換されていてもよいアミノ」、「置換されていてもよい水酸基」および「置換されていてもよいアミジノ」としては、後述するRで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における置換基としての「置換されていてもよいアミノ」、「置換されていてもよい水酸基」および「置換されていてもよいアミジノ」と同様の基が挙げられる。

【0012】

Rで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における置換基としての「置換されていてもよいアルキル

」における「アルキル」としては、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-メチルプロピル、*n*-ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、3,3-ジメチルプロピル等のC₁-6アルキル等が挙げられる。ここで、アルキルの置換基としては、前記した「置換されていてもよいアリール」における置換基と同様な数の同様の基、およびオキシ基、チオキシ基などが挙げられる。

Rで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における置換基としての「置換されていてもよいアルケニル」における「アルケニル」としては、例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、2-メチルアリル、1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル等のC₂-6アルケニル等が挙げられる。ここで、アルケニルの置換基としては、前記した「置換されていてもよいアリール」における置換基と同様な数の同様の基、およびオキシ基、チオキシ基などが挙げられる。

Rで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における置換基としての「置換されていてもよいアルキニル」における「アルキニル」としては、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル等のC₂-6アルキニルが挙げられる。ここで、アルキニルの置換基としては、前記した「置換されていてもよいアリール」における置換基と同様な数の同様の基、およびオキシ基、チオキシ基などが挙げられる。

【0013】

Rで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における置換基としての「置換されていてもよいシクロアルキル」における「シクロアルキル」としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等のC₃—7シクロアルキル等が挙げられる。ここで、シクロアルキルの置換基としては、前記した「置換されていてもよいアリール」が有していたもよい置換基と同様な数の同様の基などが挙げられる。

Rで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における置換基としての「置換されていてもよいシクロアルケニル」における「シクロアルケニル」としては、例えば、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等のC₃—6シクロアルケニル等が挙げられる。ここで、置換されていてもよいシクロアルケニルの置換基としては、前記した「置換されていてもよいアリール」における置換基と同様な数の同様な基、およびオキソ基、チオキソ基などが挙げられる。

【0014】

Rで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における置換基としての「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」としては、Rで示される「置換されていてもよい複素環基」における複素環基と同様の基などが挙げられる。

該「置換されていてもよい複素環基」における置換基としては、前記した「置換されていてもよいアリール」における置換基と同様な数の同様な基、およびオキソ基、チオキソ基などが挙げられる。

【0015】

Rで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における置換基としての「置換されていてもよいアミノ」、「置換されていてもよいイミドイル」、「置換されていてもよいアミジノ」、「置換されていてもよい水酸基」、「置換されていてもよいチオール基」、「置換されていてもよいアルキルスルフィニル」および「置換されていてもよいアルキルスルホニル」における置換基としては、例えば、ハロゲン原子（例、フッ素

、塩素、臭素、ヨウ素等) およびハロゲン化されていてもよいC₁ - 6 アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、トリクロロメトキシ、2, 2, 2-トリクロロエトキシ等) から選ばれた置換基で置換されていてもよい低級アルキル (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC₁ - 6 アルキル等)、アシル (C₁ - 6 アルカノイル (例、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等)、ベンゾイル、C₁ - 6 アルキルスルホニル (例、メタンスルホニル等)、ベンゼンスルホニル等)、ハロゲン化されていてもよいC₁ - 6 アルコキシカルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、トリフルオロメトキシカルボニル、2, 2, 2-トリフルオロエトキシカルボニル、トリクロロメトキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル等)、フェニルで置換されていてもよいC₁ - 6 アルコキシカルボニル (例、ベンジルオキシカルボニル等)、複素環基 (Rで示される「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」と同様な基など) 等が挙げられるが、置換基としての「置換されていてもよいアミノ」における「アミノ」は、置換されていてもよいイミドイル (例、C₁ - 6 アルキルイミドイル (例、ホルミルイミドイル、アセチルイミドイルなど)、C₁ - 6 アルコキシイミドイル、C₁ - 6 アルキルチオイミドイル、アミジノ等)、1 ~ 2 個のC₁ - 6 アルキルで置換されていてもよいアミノなどで置換されていてもよく、また、2 個の置換基が窒素原子と一緒になって環状アミノを形成する場合もあり、このような場合の環状アミノとしては、例えば、1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、ピペリジノ、チオモルホリノ、モルホリノ、1-ピペラジニルおよび4位に低級アルキル (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC₁ - 6 アルキル等)、アラルキル (例、ベンジル、フェネチル等のC₇ - 10 アラルキル等)、アリール (例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等のC₆ - 10 アリール等) 等を有していてもよい1-ピペラジニル、1-ピロリル、1-イミダゾリル等の3 ~ 8 員 (好ましくは5 ~ 6 員) の環状アミノなどが挙げられる。

【0016】

Rで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における置換基としての「エステル化されていてもよいカルボキシル」としては、遊離のカルボキシルのほか、例えば、低級アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニル等が挙げられる。

該「低級アルコキシカルボニル」としては、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニル、ネオペンチルオキシカルボニル等のC₁ - 6アルコキシカルボニル等が挙げられ、中でもメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル等のC₁ - 3アルコキシカルボニル等が好ましい。

該「アリールオキシカルボニル」としては、例えば、フェノキシカルボニル、1-ナフトキシカルボニル、2-ナフトキシカルボニル等のC₇ - 12アリールオキシカルボニル等が好ましい。

該「アラルキルオキシカルボニル」としては、例えば、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等のC₇ - 10アラルキルオキシカルボニル等（好ましくは、C₆ - 10アリール-C₁ - 4アルコキシカルボニルなど）が好ましい。

該「アリールオキシカルボニル」、「アラルキルオキシカルボニル」は置換基を有していてもよく、その置換基としては、前記したN-モノ置換カルバモイルの置換基の例としてのアリール、アラルキルの置換基として挙げたものと同様のものが同様な数用いられる。

【0017】

Rで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における置換基としての「置換されていてもよいカルバモイル」としては、無置換のカルバモイルのほか、N-モノ置換カルバモイルおよびN,N-ジ置換カルバモイルが挙げられる。

該「N-モノ置換カルバモイル」としては、例えば、低級アルキル（例、メチ

ル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC₁-6アルキル等)、低級アルケニル(例、ビニル、アリル、イソプロペニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル等のC₂-6アルケニル等)、シクロアルキル(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等のC₃-6シクロアルキル等)、アリール(例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等のC₆-10アリール等)、アラルキル(例、ベンジル、フェネチル等のC₇-10アラルキル、好ましくはフェニル-C₁-4アルキル等)、アリールアルケニル(例、シンナミル等のC₈-10アリールアルケニル、好ましくはフェニル-C₂-4アルケニル等)、複素環基(例えば、前記したRで示される「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」と同様の基など)、1~2個のC₁-6アルキルで置換されていてもよいアミノ等が挙げられる。該低級アルキル、低級アルケニル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、アリールアルケニル、複素環基は置換基を有していてもよく、その置換基としては、例えば、水酸基、置換されていてもよいアミノ〔該アミノは、例えば、低級アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC₁-6アルキル等)、アシル(例、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等のC₁-6アルカノイル、ベンゾイル等)、カルボキシル、C₁-6-アルコキシカルボニル等の1又は2個を置換基として有していてもよい。〕、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、ニトロ基、シアノ基、1ないし5個のハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)で置換されていてもよい低級アルキル、1ないし5個のハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)で置換されていてもよい低級アルコキシ等が挙げられる。該低級アルキルとしては、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC₁-6アルキル等が挙げられ、特にメチル、エチル等が好ましい。該低級アルコキシとしては、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等のC₁-6アルコキシ等が挙げられ、特にメトキシ、エトキシ等が好ましい。また、

これらの置換基は、同一または異なって1または2ないし3個（好ましくは1または2個）置換しているのが好ましい。

該「N,N-ジ置換カルバモイル」としては、窒素原子上に2個の置換基を有するカルバモイル基を意味し、該置換基の一方の例としては上記した「N-モノ置換カルバモイル」における置換基と同様のものが挙げられ、他方の例としては、例えば、低級アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC₁₋₆アルキル等）、C₃₋₆シクロアルキル（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等）、C₇₋₁₀アラルキル（例、ベンジル、フェネチル等、好ましくはフェニル-C₁₋₄アルキル等）等が挙げられる。また、2個の置換基が窒素原子と一緒になって環状アミノを形成する場合もあり、この様な場合の環状アミノカルバモイルとしては、例えば、1-アゼチジニルカルボニル、1-ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル（硫黄原子は酸化されていてもよい）、1-ピペラジニルカルボニルおよび4位に低級アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC₁₋₆アルキル等）、アラルキル（例、ベンジル、フェネチル等のC₇₋₁₀アラルキル等）、アリール（例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等のC₆₋₁₀アリール等）等を有していてもよい1-ピペラジニルカルボニル等の3~8員（好ましくは5~6員）の環状アミノカルボニルなどが挙げられる。

Rで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における置換基としての「置換されていてもよいチオカルバモイル」および「置換されていてもよいスルファモイル」における置換基としては、前記した「置換されていてもよいカルバモイル」における置換基と同様のものなどが挙げられる。

【0018】

Rで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における置換基としての「スルホン酸由来のアシル」としては、前記した「N-モノ置換カルバモイル」が窒素原子上に1個有する置換基

とスルホニルとが結合したものなどが挙げられるが、好ましくは、メタンスルホニル、エタンスルホニル等の C_{1-6} アルキルスルホニル等のアシルが挙げられる。

Rで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における置換基としての「カルボン酸由来のアシル」としては、水素原子または前記した「N-モノ置換カルバモイル」が窒素原子上に1個有する置換基とカルボニルとが結合したものなどが挙げられるが、好ましくは、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等の C_{1-6} アルカノイル、ベンゾイル等のアシルが挙げられる。

【0019】

Rとしては、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、置換されていてもよいアミノ、ニトロ、シアノ、置換されていてもよいアミジノおよびエステル化あるいはアミド化されていてもよいカルボキシルから選ばれた置換基で置換されていてもよいアリール基；またはハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、置換されていてもよいアミノ、ニトロ、シアノ、置換されていてもよいアミジノおよびエステル化あるいはアミド化されていてもよいカルボキシルから選ばれた置換基で置換されていてもよい複素環基が好ましい。

なかでも、Rとしては、置換されていてもよいアリールが好ましく、なかでも、ハロゲン原子または C_{2-4} アルケニル（好ましくは、ハロゲン原子）で置換されていてもよいアリール（好ましくは、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の C_{6-14} アリール等）が好ましい。

また、Rとしては、置換されていてもよい複素環基が好ましく、なかでも、ハロゲン原子で置換されていてもよい複素環基（好ましくは、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾピラニル等、さらに好ましくはインドリル）が好ましい。

とりわけ、Rとしては、ハロゲン原子で置換されていてもよいナフチルが好ましい。

【0020】

前記式中、Wは結合手または置換されていてもよい2価の鎖状の炭化水素基を

示す。

Wで示される「置換されていてもよい2価の鎖状の炭化水素基」における「2価の鎖状の炭化水素基」としては、例えば、 C_{1-6} アルキレン（例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン等）、 C_{2-6} アルケニレン（例えば、ビニレン、プロピレン、1-または2-ブテニレン、ブタジエニレン等）および C_{2-8} アルキニレン（例えば、エチニレン、1-または2-プロピニレン、1-または2-ブチニレン等）等が挙げられる。

Wで示される「置換されていてもよい2価の鎖状の炭化水素基」における置換基としては、例えば、前記したRで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」における置換基と同様の基などが挙げられる。

Wとしては、例えば、結合手または C_{1-6} アルケニレンなどが好ましく、なかでも、結合手がより好ましい。

【0021】

前記式中、Xは置換されていてもよい2価の炭化水素基を示す。

Xで示される「置換されていてもよい2価の炭化水素基」における「2価の炭化水素基」としては、「2価の鎖状の炭化水素基」、「2価の環状の炭化水素基」、およびこれらの組み合わせからなる2価の炭化水素基などが挙げられる。

該「2価の鎖状の炭化水素基」としては、例えば、前記したWで示される「置換されていてもよい2価の鎖状の炭化水素基」における「2価の鎖状の炭化水素基」と同様の基などが挙げられる。

該「2価の環状の炭化水素基」としては、例えば、前記したRで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」における「環状の炭化水素基」の任意の水素原子を1個除去して形成される「2価の環状の炭化水素基」などが挙げられるが、なかでも2価のアリール基、とりわけフェニレン基などが好ましく、該フェニレン基としては、1, 2-フェニレン、1, 3-フェニレンまたは1, 4-フェニレンなどが挙げられる。

Xで示される「置換されていてもよい2価の炭化水素基」としては、置換されていてもよい2価の鎖状の炭化水素基または置換されていてもよいフェニレン基などが好ましく、なかでも置換されていてもよい C_{1-6} アルキレンが好ましい

。 Xで示される「置換されていてもよい2価の炭化水素基」における置換基としては、前記したRで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」における置換基と同様の基などが挙げられるが、なかでも、低級アルキル（例、メチル、エチル、プロピル等のC₁—6アルキル等）、低級アルケニル（例、ビニル、アリル等のC₂—6アルケニル等）、低級アルキニル（例、エチニル、プロパルギル等のC₂—6アルキニル等）、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよい水酸基、シアノ基、置換されていてもよいアミジノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等のC₁—6アルコキシカルボニル等）、置換されていてもよいカルバモイル基（例、C₁—6アルキルまたはアシル（例、ホルミル、C₂—6アルカノイル、ベンゾイル、ハロゲン化されていてもよいC₁—6アルコキシカルボニル、ハロゲン化されていてもよいC₁—6アルキルスルホニル、ベンゼンスルホニル等）で置換されていてもよいカルバモイル基等）またはオキソ基等が好ましく、これらの置換基は置換可能な任意の位置に1ないし3個置換していてもよい。

Xとしては、C₁—6アルキレンなどが好ましく、なかでもエチレンなどが特に好ましい。

【0022】

前記式中、Yは-CO-, -S(O)-, -S(O)₂- または結合手を示す。

Yとしては-CO-が好ましい。

【0023】

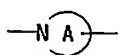
前記式中、環Aは置換されていてもよいピロリジン環、置換されていてもよいピペリジン環または置換されていてもよいパーヒドロアゼピン環を示す。

環Aで示される「置換されていてもよいピロリジン環」、「置換されていてもよいピペリジン環」および「置換されていてもよいパーヒドロアゼピン環」における置換基としては、前記したRで示される「置換されていてもよい複素環基」における置換基と同様の基などが挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは、1ないし3個）置換していてもよい。なかでも、(C₁-6アルキルスルフィニル基、C₁-6アルキルスルホニル基、水酸基または

エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシルで置換されていてもよい) C₁₋₆アルキル基、水酸基、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基およびオキシ基などが好ましい。

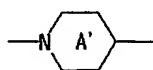
環Aとしては置換されていてもよいピペリジン環が好ましく、なかでも、式

【化19】



が、式

【化20】



〔式中、環A'は置換されていてもよい。〕であることがより好ましい。

【0024】

前記式中、Z¹およびZ³はそれぞれ独立しては結合手または置換されていてもよい2価の鎖状の炭化水素基を示す。

Z¹およびZ³でそれぞれ示される「置換されていてもよい2価の鎖状の炭化水素基」における「2価の鎖状の炭化水素基」としては、Wで示される「置換されていてもよい2価の鎖状の炭化水素基」における「2価の鎖状の炭化水素基」と同様の基などが挙げられる。

Z¹およびZ³でそれぞれ示される「置換されていてもよい2価の鎖状の炭化水素基」における置換基としては、Wで示される「置換されていてもよい2価の鎖状の炭化水素基」における置換基と同様な数の同様の基などが挙げられる。

Z¹としては、結合手またはC₁₋₆アルキレンなどが好ましい。

Z³としては、結合手またはC₁₋₆アルキレンなどが好ましい。

【0025】

前記式中、Z²は -N(R¹)-, -O-, -S(O)-, -S(O)₂-, -CO-, -CH(R¹)- または結合手を示し、ここでR¹は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアシル基、エステル化されていてもよいカルボキシル基または置換されていてもよいカルバモイル基を示す。

R¹で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えばアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、アラルキルなどが挙げられる。

該アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキルおよびシクロアルケニルとしては、それぞれ、前記したRで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」における置換基としての「置換されていてもよいアルキル」、「置換されていてもよいアルケニル」、「置換されていてもよいアルキニル」、「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよいシクロアルキル」および「置換されていてもよいシクロアルケニル」におけるアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキルおよびシクロアルケニルと同様の基などが挙げられる。

該アラルキルとしては、例えばベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチルなどのフェニル-C₁₋₆アルキル基および、例えば(1-ナフチル)メチル、2-(1-ナフチル)エチル、2-(2-ナフチル)エチルなどのナフチル-C₁₋₆アルキル基などのC₇₋₁₆アラルキル基などが挙げられる。

R¹で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における置換基としては、前記したRで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」における置換基と同様な数の同様の基などが挙げられる。

R¹で示される「置換されていてもよいアシル基」におけるアシル基としては、Rで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」における置換基としての「スルホン酸由来のアシル」および「カルボン酸由来のアシル」と同様の基などが挙げられる。該アシル基が有していてもよい置換基としては、前記したRで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」における置換基と同様な数の同様の基などが挙げられる。

R¹で示される「エステル化されていてもよいカルボキシル基」としては、Rで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」における置換基としての「エステル化されていてもよいカルボキシル」と同様の基などが挙げられる。

R¹で示される「置換されていてもよいカルバモイル基」としては、Rで示さ

れる「置換されていてもよい環状の炭化水素基」における置換基としての「置換されていてもよいカルバモイル」と同様の基などが挙げられる。

Z²としては、-N(R¹)-、-CO- または結合手などが好ましい。

【0026】

環Bは置換されていてもよいイミダゾール環を示す。

該イミダゾール環が有していてもよい置換基としては、前記したRで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」における置換基と同様の基（ただし、オキソ基およびチオキソ基を除く）などが挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし3個（好ましくは、1ないし2個）置換していてもよい。

【0027】

環Bにおけるイミダゾール環が置換基を有する場合、イミダゾール環が有する置換基とR¹とが互いに結合して「置換されていてもよい環」を形成していてもよく、該「置換されていてもよい環」における「環」は同素環または複素環のいずれであってもよい。

該「同素環または複素環」には、例えば、(i) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1種または2種のヘテロ原子を、好ましくは1個ないし3個含む芳香族複素環または非芳香族複素環、および(ii)炭素原子からなる環状炭化水素（同素環）などが含まれる。

該「芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1個ないし3個含む5ないし6員の芳香族複素環（例えば、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、チオフェン、フラン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾール環など）などが挙げられる。

該「非芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1個ないし3個含む5ないし9員（好ましくは5または6員）の非芳香族複素環（例えば、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピラジン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒ

ドロピリダジン、ジヒドロピラン、ジヒドロピロール、ジヒドロチオフエン、ジヒドロフラン、ピペリジン、ピペラジン、ヘキサヒドロピリミジン、ヘキサヒドロピリダジン、テトラヒドロピラン、モルホリン、ピロリジン、ピラゾリン、イミダゾリジン、チアゾリン、イソチアゾリン、オキサゾリン、イソオキサゾリン、ピラゾリジン、テトラヒドロチオフエン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、テトラヒドロオキサゾール、テトラヒドロイソキサゾール環など) などが挙げられる。

該「環状炭化水素(同素環)」としては、例えば、3ないし10員(好ましくは、5ないし9員、より好ましくは5または6員)の環状炭化水素などが挙げられ、例えば、ベンゼン、 C_3-10 シクロアルケン(例えば、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテンなど)、 C_3-10 シクロアルカン(例えば、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタンなど) などが挙げられる。シクロアルケンとしては、 C_5-6 シクロアルケン(例えば、シクロペンテン、シクロヘキセンなど) などが好ましく、シクロアルカンとしては C_5-6 シクロアルカン(例えば、シクロヘキサン、シクロペンタンなど) などが好ましい。

環Bにおけるイミダゾール環が有する置換基と R^1 とが互いに結合して形成する「環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子を1個ないし2個(好ましくは2個)含む5ないし9員(好ましくは5または6員)の非芳香族複素環が好ましく、なかでも、テトラヒドロピリジン、テトラヒドロピラジン、テトラヒドロピロール、テトラヒドロイミダゾールなどがより好ましい例として挙げられる。

環Bにおけるイミダゾール環が有する置換基と R^1 とが互いに結合して形成する「置換されていてもよい環」における置換基としては、前記したRで示される「置換されていてもよい複素環基」における置換基と同様の基などが挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし3個(好ましくは、1ないし2個)置換していてもよい。該「置換されていてもよい環」における置換基としては、なかでも、 C_{1-6} アルキル基、水酸基およびオキソ基などが好ましい。

【0028】

環Bとしては、

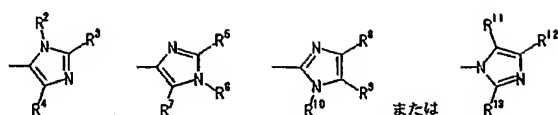
式

【化21】



が、式

【化22】



〔式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} および R^{13} はそれぞれ独立して置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよいアルキルスルフィニル基、置換されていてもよいアルキルスルホニル基、置換されていてもよいアシル基、エステル化されていてもよいカルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基または置換されていてもよいアミノ基を示し、 R^2 と R^3 、 R^5 と R^6 、 R^6 と R^7 、 R^8 と R^9 、 R^9 と R^{10} または R^{11} と R^{12} とがそれぞれ互いに結合して置換されていてもよい環を形成していてもよい。〕であることが好ましい。

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} および R^{13} で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、それぞれ、例えば、前記した R^1 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」と同様の基などが挙げられ、該「炭化水素基」が有していてもよい置換基としては、前記した R^1 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における置換基と同様な数の同様の基などが挙げられる。

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} および R^{13} で示される「置換されていてもよい水酸基」、「置換されていてもよいチオール基」、「置換されていてもよいアルキルスルフィニル基」および「

置換されていてもよいアルキルスルホニル基」における置換基としては、それぞれ、Rで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」における置換基としての「置換されていてもよい水酸基」、「置換されていてもよいチオール基」、「置換されていてもよいアルキルスルフィニル」および「置換されていてもよいアルキルスルホニル」における置換基と同様の基などが挙げられる。

R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹² および R¹³ で示される「置換されていてもよいアシル基」におけるアシル基としては、Rで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」における置換基としての「スルホン酸由来のアシル」および「カルボン酸由来のアシル」と同様の基などが挙げられる。該アシル基が有していてもよい置換基としては、前記したRで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」における置換基と同様な数の同様の基などが挙げられる。

R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹² および R¹³ で示される「エステル化されていてもよいカルボキシ基」としては、前記したRで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」における置換基としての「エステル化されていてもよいカルボキシ」と同様の基などが挙げられる。

R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹² および R¹³ で示される「置換されていてもよいカルバモイル基」としては、前記したRで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」における置換基としての「置換されていてもよいカルバモイル」と同様の基などが挙げられる。

R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹² および R¹³ で示される「置換されていてもよいアミノ基」としては、前記したRで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」における置換基としての「置換されていてもよいアミノ」と同様の基などが挙げられる。

R²とR³、R⁵とR⁶、R⁶とR⁷、R⁸とR⁹、R⁹とR¹⁰またはR¹¹とR¹²とがそれぞれ互いに結合して形成していてもよい「置換されていてもよい環」における「環」としては、前記したB環における置換基とR¹とが互いに結合して形成する「環」と同様の環などが挙げられる。該「置換されていても

よい環」における置換基としては、前記したRで示される「置換されていてもよい複素環基」における置換基と同様の基などが挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは、1ないし3個）置換していてもよい。

【0029】

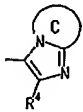
環Bの好ましい態様として、例えば、
式

【化23】



が、式

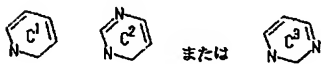
【化24】



〔式中、環Cは置換されていてもよい含窒素複素環を示し、他の記号は前記と同意義を示す。〕である場合などが挙げられる。

環Cで示される「置換されていてもよい含窒素複素環」における「含窒素複素環」としては、非芳香族含窒素複素環（例えば、ピロリジン、ピペリジン、パーヒドロアゼピンなど）あるいはイミダゾール環と縮合して芳香族縮合含窒素複素環を形成する環（例えば、式

【化25】



〔式中、環C¹、C²およびC³は置換されていてもよい〕で表される環など）
などが挙げられる。

環Cで示される「置換されていてもよい含窒素複素環」における「含窒素複素環」が有していてもよい置換基（および、環C¹、C²およびC³がそれぞれ有していてもよい置換基）としては、前記したRで示される「置換されていてもよ

「複素環基」における置換基と同様の基などが挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは、1ないし3個）置換していてもよい。

【0030】

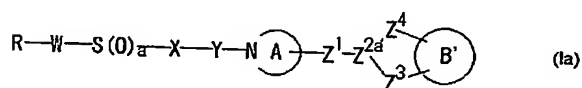
式(I)で表される化合物の好ましい態様として、例えば、環Bにおけるイミダゾール環が有する置換基とR¹とが環を形成していない構造が挙げられる。

【0031】

また、式(I)で表される化合物の好ましい態様として、例えば、Z²が-N(R¹)-または-CH(R¹)-（R¹は前記と同意義を示す。）であり、環Bにおけるイミダゾール環が有する置換基とR¹とが互いに結合して置換されていてもよい環を形成している化合物が挙げられる。

式(I)で表される化合物の態様として、なかでも、式(I)が、式(Ia)

【化26】



〔式中、環B'は置換されていてもよいイミダゾール環を示し、Z^{2a}はNまたはCHを示し、Z⁴は置換されていてもよい2価の鎖状の炭化水素基を示し、他の記号は前記と同意義を示す〕であることが好ましい態様として挙げられる。

ここで、Z^{2a}としては窒素原子が好ましい。

Z⁴で示される「置換されていてもよい2価の鎖状の炭化水素基」における「2価の鎖状の炭化水素基」としては、Wで示される「置換されていてもよい2価の炭化水素基」における「2価の鎖状の炭化水素基」と同様の基などが挙げられる。

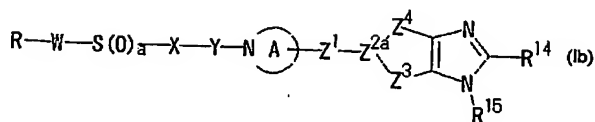
Z⁴で示される「置換されていてもよい2価の鎖状の炭化水素基」における置換基としては、Wで示される「置換されていてもよい2価の鎖状の炭化水素基」における置換基と同様な数の同様の基などが挙げられる。

Z³およびZ⁴としては、それぞれ独立してオキソ基で置換されていてもよい2価の鎖状の炭化水素基（好ましくはC₁₋₆アルキレン）が好ましい。

【0032】

式 (I) で表される化合物の好ましい態様として、例えば、式 (I) が、式 (I b)

【化 27】



〔式中、R¹⁴ および R¹⁵ はそれぞれ独立して水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよいアルキルスルフィニル基、置換されていてもよいアルキルスルホニル基、置換されていてもよいアシル基、エステル化されていてもよいカルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基または置換されていてもよいアミノ基を示し、R¹⁴ と R¹⁵ とが互いに結合して置換されていてもよい環を形成していてもよく、他の記号は前記と同意義を示す。〕である化合物が挙げられる。

R¹⁴ および R¹⁵ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば、前記した R¹ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」と同様の基などが挙げられ、該「炭化水素基」が有していてもよい置換基としては、前記した R¹ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における置換基と同様な数の同様の基などが挙げられる。

R¹⁴ および R¹⁵ で示される「置換されていてもよい水酸基」、「置換されていてもよいチオール基」、「置換されていてもよいアルキルスルフィニル基」および「置換されていてもよいアルキルスルホニル基」における置換基としては、それぞれ、R で示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」における置換基としての「置換されていてもよい水酸基」、「置換されていてもよいチオール基」、「置換されていてもよいアルキルスルフィニル」および「置換されていてもよいアルキルスルホニル」における置換基と同様の基などが挙げられる。

R¹⁴ および R¹⁵ で示される「置換されていてもよいアシル基」におけるア

シル基としては、Rで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」における置換基としての「スルホン酸由来のアシル」および「カルボン酸由来のアシル」と同様の基などが挙げられる。該アシル基が有していてもよい置換基としては、前記したRで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」における置換基と同様な数の同様の基などが挙げられる。

R¹⁴ および R¹⁵ で示される「エステル化されていてもよいカルボキシル基」としては、Rで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」における置換基としての「エステル化されていてもよいカルボキシル」と同様の基などが挙げられる。

R¹⁴ および R¹⁵ で示される「置換されていてもよいカルバモイル基」としては、Rで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」における置換基としての「置換されていてもよいカルバモイル」と同様の基などが挙げられる。

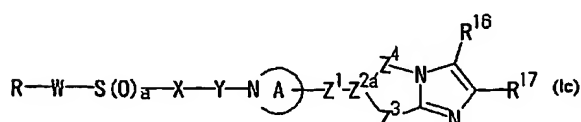
R¹⁴ および R¹⁵ で示される「置換されていてもよいアミノ基」としては、前記したRで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」における置換基としての「置換されていてもよいアミノ」と同様の基などが挙げられる。

R¹⁴ と R¹⁵ とがそれぞれ互いに結合して形成していてもよい「置換されていてもよい環」における「環」としては、前記したB環における置換基と R¹ とが互いに結合して形成する「環」と同様の環などが挙げられる。該「置換されていてもよい環」における置換基としては、前記したRで示される「置換されていてもよい複素環基」における置換基と同様の基などが挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは、1ないし3個）置換していてもよい。

【0033】

式 (I) で表される化合物の好ましい態様として、例えば、式 (I) が、式 (Ic)

【化28】



〔式中、R¹⁶およびR¹⁷はそれぞれ独立して水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよいアルキルスルフィニル基、置換されていてもよいアルキルスルホニル基、置換されていてもよいアシル基、エステル化されていてもよいカルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基または置換されていてもよいアミノ基を示し、R¹⁶とR¹⁷とが互いに結合して置換されていてもよい環を形成していてもよく、他の記号は前記と同意義を示す。〕である化合物が挙げられる。

R¹⁶およびR¹⁷で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば、前記したR¹で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」と同様の基などが挙げられ、該「炭化水素基」が有していてもよい置換基としては、前記したR¹で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における置換基と同様な数の同様の基などが挙げられる。

R¹⁶およびR¹⁷で示される「置換されていてもよい水酸基」、「置換されていてもよいチオール基」、「置換されていてもよいアルキルスルフィニル基」および「置換されていてもよいアルキルスルホニル基」における置換基としては、それぞれ、Rで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」における置換基としての「置換されていてもよい水酸基」、「置換されていてもよいチオール基」、「置換されていてもよいアルキルスルフィニル」および「置換されていてもよいアルキルスルホニル」における置換基と同様の基などが挙げられる。

R¹⁶およびR¹⁷で示される「置換されていてもよいアシル基」におけるアシル基としては、Rで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」における置換基としての「スルホン酸由来のアシル」および「カルボン酸由来のアシル」と同様の基などが挙げられる。該アシル基が有していてもよい置換基としては、前記したRで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」における置換基と同様な数の同様の基などが挙げられる。

R¹⁶およびR¹⁷で示される「エステル化されていてもよいカルボキシ基」としては、Rで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」における

置換基としての「エステル化されていてもよいカルボキシル」と同様の基などが挙げられる。

R¹⁶ および R¹⁷ で示される「置換されていてもよいカルバモイル基」としては、R で示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」における置換基としての「置換されていてもよいカルバモイル」と同様の基などが挙げられる。

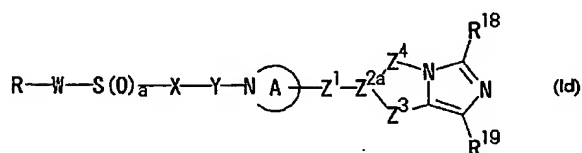
R¹⁶ および R¹⁷ で示される「置換されていてもよいアミノ基」としては、前記した R で示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」における置換基としての「置換されていてもよいアミノ」と同様の基などが挙げられる。

R¹⁶ および R¹⁷ とがそれぞれ互いに結合して形成していてもよい「置換されていてもよい環」における「環」としては、前記した B 環における置換基と R¹ とが互いに結合して形成する「環」と同様の環などが挙げられる。該「置換されていてもよい環」における置換基としては、前記した R で示される「置換されていてもよい複素環基」における置換基と同様の基などが挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に 1 ないし 5 個（好ましくは、1 ないし 3 個）置換していてもよい。

【0034】

式 (I) で表される化合物の好ましい態様として、例えば、式 (I) が、式 (I d)

【化 29】



〔式中、R¹⁸ および R¹⁹ はそれぞれ独立して水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよいアルキルスルフィニル基、置換されていてもよいアルキルスルホニル基、置換されていてもよいアシル基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいカルバモイル基または置換されていてもよいアミノ基を示し、他の記号は前記と同意義を示す。〕である化合物が挙げら

れる。

R¹⁸ および R¹⁹ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば、前記した R¹ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」と同様の基などが挙げられ、該「炭化水素基」が有していてもよい置換基としては、前記した R¹ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における置換基と同様な数の同様の基などが挙げられる。

R¹⁸ および R¹⁹ で示される「置換されていてもよい水酸基」、「置換されていてもよいチオール基」、「置換されていてもよいアルキルスルフィニル基」および「置換されていてもよいアルキルスルホニル基」における置換基としては、それぞれ、R で示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」における置換基としての「置換されていてもよい水酸基」、「置換されていてもよいチオール基」、「置換されていてもよいアルキルスルフィニル」および「置換されていてもよいアルキルスルホニル」における置換基と同様の基などが挙げられる。

R¹⁸ および R¹⁹ で示される「置換されていてもよいアシル基」におけるアシル基としては、R で示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」における置換基としての「スルホン酸由来のアシル」および「カルボン酸由来のアシル」と同様の基などが挙げられる。該アシル基が有していてもよい置換基としては、前記した R で示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」における置換基と同様な数の同様の基などが挙げられる。

R¹⁸ および R¹⁹ で示される「エステル化されていてもよいカルボキシ基」としては、R で示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」における置換基としての「エステル化されていてもよいカルボキシ」と同様の基などが挙げられる。

R¹⁸ および R¹⁹ で示される「置換されていてもよいカルバモイル基」としては、R で示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」における置換基としての「置換されていてもよいカルバモイル」と同様の基などが挙げられる。

R¹⁸ および R¹⁹ で示される「置換されていてもよいアミノ基」としては、前記した R で示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」における置換

基としての「置換されていてもよいアミノ」と同様の基などが挙げられる。

【0035】

式 (I) で表される化合物の態様としては、なかでも、式 (I) が式 (I d) である場合がより好ましく、式 (I) が式 (I d) であって Z^2 が窒素原子である場合が特に好ましい。

【0036】

前記式中、 a は 0, 1 または 2 (好ましくは 2) を示す。

【0037】

式 (I) で表される化合物 (以下、化合物 (I) と略記することがある) の塩としては、薬理学的に許容しうる塩等が挙げられ、例えば、トリフロロ酢酸、酢酸、乳酸、コハク酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、グルコン酸、アスコルビン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、 p -トルエンスルホン酸、ケイ皮酸、フマル酸、ホスホン酸、塩酸、硝酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、スルファミン酸、硫酸等の酸との酸付加塩、例えば、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム等の金属塩、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、 N -メチルピロリジン、 N -メチルピペリジン、 N -メチルモルホリン等の有機塩等が挙げられる。

化合物 (I) のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物 (I) に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物 (I) に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合物 (I) に変化する化合物をいう。化合物 (I) のプロドラッグとしては、化合物 (I) のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物 (例えば、化合物 (I) のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、*tert*-ブチル化された化合物など)、化合物 (I) の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物 (例えば、化合物 (I) の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメ

チルカルボニル化された化合物など)、あるいは、化合物(I)のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物(例えば、化合物(I)のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など)等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物(I)から製造することができる。

また、化合物(I)のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下で化合物(I)に変化するものであってもよい。

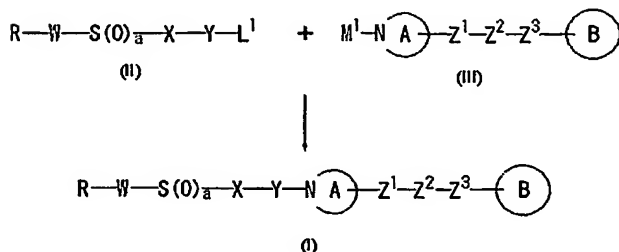
化合物(I)は、同位元素(例、 ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{125}I など)などで標識されていてもよい。

【0038】

化合物(I)又はその塩は、例えば、以下に示す方法A~Eで製造することができる。以下の反応式に記載された各化合物は、反応を阻害しないのであれば、塩を形成していてもよく、かかる塩としては、化合物(I)の塩と同様なものなどが挙げられる。

方法A

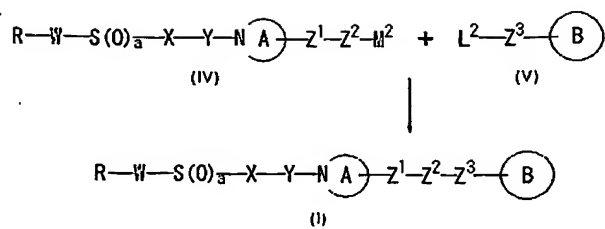
【化30】



【0039】

方法B

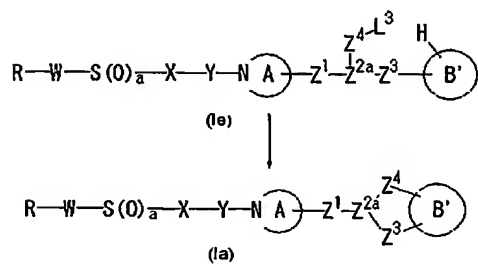
【化 3 1】



【0040】

方法C

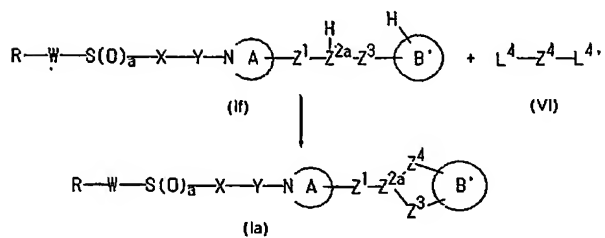
【化 3 2】



【0041】

方法D

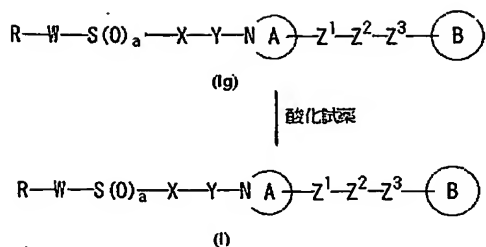
【化 3 3】



【0042】

方法E

【化 3 4】

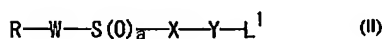


【0043】

方法 A

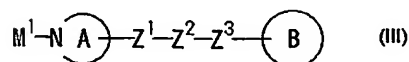
式 (I I)

【化 3 5】



〔式中、 L^1 は脱離基（例えば、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、1～3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基（例、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等）、置換基を有していてもよいアリールスルホニルオキシ基（例、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、p-ブロモベンゼンスルホニルオキシ等）または水酸基などで、遊離カルボン酸、その塩（無機塩、有機塩等）あるいはその反応性誘導体（例、酸ハライド、エステル、酸アジド、酸無水物、混合酸無水物、活性アミド、活性エステル、活性チオエステル等）を形成する基等）を、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物 (II)（特に、 L^1 が水酸基である化合物 (II) を遊離酸 (II') とする）と、式 (III)

【化 3 6】



〔式中、 M^1 は水素原子、アルカリ金属（例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム、セシウムなど）、アルカリ土類金属（例えば、マグネシウム、カルシウムなど）または脱離基（例えば、トリメチルシリル基など）を、他の記号は前記と

同意義を示す。〕で表わされる化合物 (III) を反応させることにより化合物 (I) を製造することができる。

また、本法は化合物 (III) 又はその塩と、遊離酸 (II') 又はその塩 (無機塩、有機塩等) あるいはその反応性誘導体 (例えば、酸ハライド、エステル、酸アジド、酸無水物、混合酸無水物、活性アミド、活性エステル、活性チオエステル等) とを反応させることによっても行われる。化合物 (III) の塩としては、前記した化合物 (I) と酸付加塩を形成する酸として述べたものの酸付加塩が挙げられる。

化合物 (II) に用いられる無機塩としてはアルカリ金属塩 (例えば、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、セシウム塩等)、アルカリ土類金属塩 (例えば、マグネシウム塩、カルシウム塩等) 等が、有機塩としては例えば、トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、tert-ブチルジメチルアミン塩、ジベンジルメチルアミン塩、ベンジルジメチルアミン塩、N,N-ジメチルアニリン塩、ピリジン塩、キノリン塩等が用いられる。また酸ハライドとしては例えば、酸クロライド、酸ブロマイド等が、エステルとしては例えば、メチル、エチル等の低級アルキルエステル類が、混合酸無水物としてはモノ C₁ - 4 アルキル炭酸混合酸無水物 (例えば、遊離酸 (II') とモノメチル炭酸、モノエチル炭酸、モノイソプロピル炭酸、モノイソブチル炭酸、モノtert-ブチル炭酸、モノベンジル炭酸、モノ (p-ニトロベンジル) 炭酸、モノアリル炭酸等との混合酸無水物)、C₁ - 6 脂肪族カルボン酸混合酸無水物 (例えば、遊離酸 (II) と酢酸、シアノ酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、吉草酸、イソ吉草酸、ピバル酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、アセト酢酸等との混合酸無水物)、C₇ - 11 芳香族カルボン酸混合酸無水物 (例えば、遊離酸 (II') と安息香酸、p-トルイル酸、p-クロロ安息香酸等との混合酸無水物)、有機スルホン酸混合酸無水物 (例えば、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との混合酸無水物) 等が、活性アミドとしては含窒素複素環化合物とのアミド (例えば、遊離酸 (II') とピラゾール、イミダゾール、ベンゾトリアゾール等との酸アミドで、これらの含窒素複素環化合物は C₁ - 6 アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、se

c-ブチル、tert-ブチル等)、C₁-6アルコキシ(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ等)、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素等)、オキソ、チオキソ、C₁-6アルキルチオ(例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ等)等で置換されていてもよい)等が挙げられる。

活性エステルとしては、例えば、有機リン酸エステル(例えば、ジエトキシリン酸エステル、ジフェノキシリン酸エステル等)のほかp-ニトロフェニルエステル、2,4-ジニトロフェニルエステル、シアノメチルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、N-ヒドロキシサクシンイミドエステル、N-ヒドロキシフタルイミドエステル、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル、6-クロロ-1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル、1-ヒドロキシ-1H-2-ピリドンエステル等が挙げられる。活性チオエステルとしては芳香族複素環チオール化合物〔これらの複素環はC₁-6アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等)、C₁-6アルコキシ(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ等)、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素等)、C₁-6アルキルチオ(例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ等)等で置換されていてもよい〕とのエステル〔例、2-ピリジルチオールエステル、2-ベンゾチアゾリルチオールエステル〕等が挙げられる。

本反応は一般に溶媒中で行われ、必要により塩基又は縮合剤(例、カルボジイミド類(DCC、WSC、DIC等)、りん酸誘導体(例、シアノりん酸ジエチル、DPPA、BOP-Cl等)、塩化4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルフォリニウム(DMTMM:クニシマら、テトラヘドロン、1999、55、13159)等)の存在下に行われる。

溶媒としては反応を阻害しない溶媒が適宜選択され、例えば、アルコール類(例、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、tert-ブタノール等)、エーテル類(例、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチ

レングリコールジメチルエーテル等)、エステル類(例、ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸 *n*-ブチル等)、カルボン酸類(例、ギ酸、酢酸、プロピオン酸等)、ハロゲン化炭化水素類(例、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクロロエチレン、1,2-ジクロロエタン、クロロベンゼン等)、炭化水素類(例、*n*-ヘキサン、ベンゼン、トルエン等)、アミド類(例、ホルムアミド、*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N,N*-ジメチルアセトアミド等)、ケトン類(例、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等)、ニトリル類(例、アセトニトリル、プロピオニトリル等)等のほか、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ヘキサメチルホスホルアミド、水等が単独又は混合溶媒として用いられる。

塩基としては、例えば水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の無機塩基、例えば、ギ酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等のC₁₋₆低級脂肪酸のアルカリ金属塩、例えばトリエチルアミン、トリ(*n*-プロピル)アミン、トリ(*n*-ブチル)アミン、ジイソプロピルエチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、ピリジン、ルチジン、 γ -コリジン、*N,N*-ジメチルアニリン、*N*-メチルピペリジン、*N*-メチルピロリジン、*N*-メチルモルホリン等の3級アミンが用いられる。

本反応において、化合物(II)に対して化合物(III) 0.5~5当量、好ましくは0.8~2当量を用いる。

反応温度は-50~150℃、好ましくは-20~100℃である。

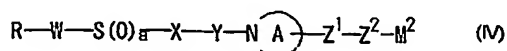
反応時間は化合物(II)又は(III)の種類、溶媒及び塩基の種類、反応温度等により異なるが、通常約1分間ないし約100時間、好ましくは約15分間ないし約48時間である。

【0044】

方法B

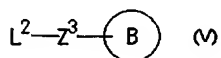
式(IV)

【化37】



〔式中、 M^2 は水素原子、アルカリ金属（例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム、セシウムなど）、アルカリ土類金属（例えば、マグネシウム、カルシウムなど）または脱離基（例えば、トリメチルシリル基など）を、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物（IV）又はその塩と式（V）

【化 38】



〔式中、 L^2 は脱離基（例えば、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基（例、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等）、置換基を有していてもよいアリールスルホニルオキシ基（例、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、p-ブロモベンゼンスルホニルオキシ等）またはホルミル基を、他の記号は前記と同意義を示す。）で表される化合物（V）又はその塩とを反応させることによって化合物（I）を製造することができる。化合物（IV）又は（V）の塩としては、前記した化合物（I）と酸付加塩を形成する酸との酸付加塩などが挙げられる。〕

本反応は一般に溶媒中で行われ、反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。本反応で用いる溶媒、塩基としては、前記した方法Aで述べた溶媒、塩基と同様のものなどが用いられる。

L^2 がホルミル基であるときは、還元剤（例えば、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、ジボラン、ジボラン-テトラヒドロフラン錯体、ジボラン-ジメチルスルフィド錯体等）の存在下に行われる。かかる還元剤は、化合物（V）に対して0.5～10当量、好ましくは0.8～5当量用いる。

本反応において、化合物（V）に対して化合物（IV）を0.5～5当量、好ましくは0.8～2当量用いる。

反応温度は $-20 \sim 200^\circ\text{C}$ 、好ましくは $-5 \sim 170^\circ\text{C}$ である。

反応時間は化合物（IV）又は（V）の種類、溶媒の種類、反応温度等により



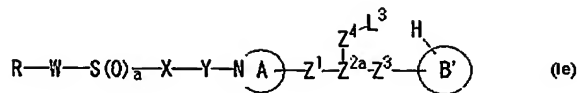
異なるが、通常約 1 分ないし約 72 時間、好ましくは約 15 分ないし約 24 時間である。

【0045】

方法 C

式 (I e)

【化 39】



〔式中、 L^3 は脱離基を、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物 (I e) 又はその塩と、塩基を反応させることにより化合物 (I a) を製造することができる。

L^3 で示される脱離基としては、 L^1 で示される脱離基と同様の基などが挙げられる。

化合物 (I e) の塩としては、前記した化合物 (I) と酸付加塩を形成する酸として述べたものとの酸付加塩などが挙げられる。

本反応で用いられる塩基としては、前記した方法 A で述べた塩基と同様のものなどが用いられる。

本反応は一般に溶媒中で行われ、必要により縮合剤の存在下に行われる。溶媒および縮合剤としては、前記した方法 A で述べた溶媒および塩基と同様のものなどがそれぞれ用いられる。

本反応において、化合物 (I e) に対して塩基 0.5 ~ 5 当量、好ましくは 0.8 ~ 2 当量が用いられる。

反応温度は $-50 \sim 150^\circ\text{C}$ 、好ましくは $-20 \sim 100^\circ\text{C}$ である。

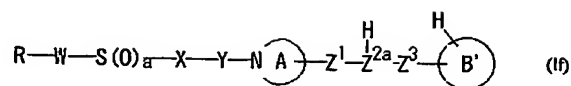
反応時間は化合物 (I e) 又は塩基の種類、溶媒の種類、反応温度等により異なるが、通常約 1 分間ないし約 100 時間、好ましくは約 15 分間ないし約 48 時間である。

【0046】

方法 D

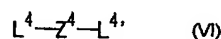
式 (I f)

【化 4 0】



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (I f) 又はその塩と、式 (V I)

【化 4 1】



〔式中、 L^4 および $L^{4'}$ はそれぞれ脱離基を示し、他の記号は前記と同意義を示す。〕

を反応させることによって化合物 (I a) 又はその塩を製造することができる。

【0047】

本法は化合物 (I f) 又はその塩（無機塩、有機塩等）と化合物 (V I) とを反応させることにより行われる。

化合物 (I f) の塩としては、前記した化合物 (I) と酸付加塩を形成する酸として述べたものの酸付加塩などが挙げられる。

化合物 (V I) において、 L^4 および $L^{4'}$ として示される脱離基としては、それぞれ前記した L^1 で示された脱離基と同様の基などが用いられる。

Z^4 が $-CO-$ である場合、化合物 (V I) としてはカルボニル化試薬が用いられる。該カルボニル化試薬としては、例えば、カルボニルジイミダゾール、ホスゲン、ジホスゲン、トリホスゲン、炭酸ジアルキル（例、炭酸メチル、炭酸ジエチル等）等が用いられる。

本法の反応は一般に溶媒中で行われ、反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。このような溶媒としてはアルコール類（例、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、tert-ブタノール等）、エーテル類（例、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等

)、エステル類(例、ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸 *n*-ブチル等)、ハロゲン化炭化水素類(例、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクレン、1,2-ジクロロエタン等)、炭化水素類(例、*n*-ヘキサン、ベンゼン、トルエン等)、例えば、ホルムアミド、*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N,N*-ジメチルアセトアミド等のアミド類、例えば、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類等のほか、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ヘキサメチルホスホルアミド、水等が単独又は混合溶媒として用いられる。

また本反応は塩基の存在下に行ってもよく、そのような塩基としては、例えば、水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、例えば、トリエチルアミン、トリ(*n*-プロピル)アミン、トリ(*n*-ブチル)アミン、ジイソプロピルエチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、ピリジン、ルチジン、 γ -コリジン、*N,N*-ジメチルアニリン、*N*-メチルピペリジン、*N*-メチルピロリジン、*N*-メチルモルホリン、ジアザビシクロウンデカン、ジアザビシクロウンデセン等の3級アミンが用いられる。

本反応において、化合物(I f)に対して化合物(V I) 0.5~10当量、好ましくは0.8~3当量を用いる。

反応温度は-30~250℃、好ましくは-10~100℃である。

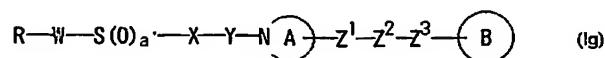
反応時間は化合物(I f)および(V I)の種類、溶媒の種類、反応温度等により異なるが、通常約1分ないし約72時間、好ましくは約15分ないし約24時間である。

【0048】

方法E

式(I g)

【化42】



〔式中、記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物(I a)又はその塩を酸化して、化合物(I)を製造することができる。

本酸化反応は酸化剤の存在下に行われる。ここで酸化剤としては、酸素、過酸化水素、例えば、過安息香酸、*m*-クロロ過安息香酸、過酢酸等の有機過酸、例えば、過塩素酸リチウム、過塩素酸銀、過塩素酸テトラブチルアンモニウム等の過塩素酸塩、例えば、過ヨウ素酸ナトリウム等の過ヨウ素酸塩、過ヨウ素酸、二酸化マンガン、四酢酸鉛、例えば、過マンガン酸カリウム等の過マンガン酸塩、例えば、ヨウ素、臭素、塩素等のハロゲン、*N*-ブromoコハク酸イミド、*N*-クロロコハク酸イミド、塩化スルフリル、クロラミンT等が挙げられる。

本反応は一般に溶媒中で行われ、反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。このような溶媒としては、例えば、アルコール類（例、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、*tert*-ブタノール等）、エーテル類（例、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、*tert*-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等）、エステル類（例、ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸 *n*-ブチル等）、カルボン酸類（例、ギ酸、酢酸、プロピオン酸等）、ハロゲン化炭化水素類（例、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクロロエチレン、1,2-ジクロロエタン、クロロベンゼン等）、炭化水素類（例、*n*-ヘキサン、ベンゼン、トルエン等）、アミド類（例、ホルムアミド、*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N,N*-ジメチルアセトアミド等）、ケトン類（例、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等）、ニトリル類（例、アセトニトリル、プロピオニトリル等）等のほか、スルホラン、ヘキサメチルホスホルアミド、水等が単独又は混合溶媒として用いられる。

本反応は塩基の存在下に行なうこともできる。そのような塩基としては、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウムなどの水酸化アルカリ土類金属、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの炭酸アルカリ金属、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどの炭酸水素アルカリ金属などの無機塩基が用いられる。

本反応において、化合物（I a）に対して酸化剤 0.1～20 当量（好ましくは約 0.4～10 当量）、塩基 0.1～20 当量（好ましくは 0.4～10 当量）が用いられる。

また本反応は必要により酸の存在下に行ってもよく、そのような酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、過塩素酸等の鉱酸類、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸等のスルホン酸類、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸が用いられる。これら酸の使用量は化合物 (I a) に対して 0.1 ~ 20 当量、好ましくは 0.5 ~ 10 当量である。

反応温度は約 -10℃ ~ 約 250℃、好ましくは約 -5℃ ~ 約 150℃ である。

。

反応時間は化合物 (I a)、塩基又は溶媒の種類、反応温度等により異なるが、通常約 1 分間 ~ 約 50 時間、好ましくは約 5 分間 ~ 約 24 時間である。

【0049】

上記各反応で用いる出発原料および中間体は、知られている方法、例えば参考例に記載した方法もしくはそれらの明らかに化学的に同等なものを適用または適合させることによって、または本発明による方法によって製造される。

このようにして得られる化合物 (I) は、反応混合物から自体公知の手段、例えば抽出、濃縮、中和、濾過、再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー等の手段を用いることによって、単離、精製することができる。

化合物 (I) の塩は、それ自体公知の手段に従い、例えば化合物 (I) に無機酸又は有機酸を加えることによって製造することができる。

化合物 (I) に光学異性体が存在し得る場合、これら個々の光学異性体及びそれら混合物のいずれも当然本発明の範囲に包含されるものであり、所望によりこれらの異性体をそれ自体公知の手段に従い光学分割したり、個別に製造することもできる。

また、化合物 (I) 又はその塩は水和物であってもよく、水和物及び非水和物のいずれも本発明の範囲に包含されるものである。

【0050】

本発明の化合物 (I) 又はその塩は、低毒性で安全であり、FXa を阻害し、抗凝固作用を有するので、動物とりわけ哺乳動物（例えばヒト、サル、ネコ、ブタ、ウマ、ウシ、マウス、ラット、モルモット、イヌ、ウサギ等）に対して、例

例えば、心筋梗塞、脳血栓症、深部静脈血栓症、肺血栓塞栓症、エコノミークラス症候群、手術中・術後の血栓塞栓症、炎症、癌など、ならびに次のような疾患の予防又は治療に有用であり、中でも心房細動等による心原性血栓塞栓症や頸動脈等の動脈硬化病変由来の塞栓による脳梗塞、深部静脈血栓症、肺血栓塞栓症等の予防又は治療に使用することが好ましい。

脳:

脳塞栓、心房細動による脳梗塞、急性虚血性脳卒中、急性期脳血栓症、くも膜下出血後の脳血管攣縮、アルツハイマー病、一過性脳虚血発作 (TIA)、混合痴呆、脳血管性痴呆、無症候性/多発性脳梗塞、脳血栓症に対する血栓溶解剤との併用又は補助的使用、

心臓:

急性心筋梗塞など急性冠動脈疾患、心筋梗塞、不安定狭心症、狭心症など急性冠動脈疾患の予後改善・二次発症予防、急性心不全、うっ血性慢性心不全、ステント留置又は P T C A (経皮的冠動脈内血管形成術) 施行及びアテレクトミー等冠動脈インターベンション後の血管再閉塞及び狭窄、急性冠動脈疾患に対する血栓溶解剤との併用又は補助的使用、

末梢:

深部静脈血栓症、深部静脈血栓症の発症予防・二次発症予防、慢性動脈閉塞症、閉塞性動脈硬化症など末梢血管疾患、成人性呼吸促迫症候群、急性腎不全、慢性腎疾患 (例えば糖尿病性腎症、慢性糸球体腎炎、I g A 腎症等)、糖尿病性の循環障害、疼痛、神経障害、糖尿病性網膜症など糖尿病性合併症、

その他:

透析による血小板減少、大手術時の血小板減少、動脈硬化、癌転移、全身性炎症反応症候群 (S I R S) 又は肺炎。癌、白血病、大手術、敗血症患者で発症する播種性血管内凝固症候群 (D I C)。阻血又は虚血又は血液の鬱滞による肝機能障害など各種臓器障害、移植時の拒絶反応、移植時の臓器保護又は機能改善、ショック又は D I C の進行によって生じる各種臓器不全 (例えば肺不全、肝不全、腎不全、心不全等)、血液体外循環時の灌流血液の凝固防止、ヘパリン投与に起因した血小板減少症発症時の代替療法的使用褥創や創傷治癒の促進各種ホルモン

補充療法時の血液過凝固反応の亢進、産褥麻痺、ワルファリン耐性又は禁忌患者への代替療法的使用。

【0051】

本発明の化合物（I）又はその塩はそのままあるいは薬理学的に許容される担体を配合し、経口的又は非経口的に投与することができる。

化合物（I）又はその塩を含有する本発明の製剤は、経口投与する場合の剤形としては、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、丸剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤（ソフトカプセル剤、マイクロカプセル剤を含む）、シロップ剤、乳剤、懸濁剤等が挙げられ、また、非経口投与する場合の剤形としては、例えば注射剤、注入剤、点滴剤、坐剤等が挙げられる。また、適当な基剤（例、酪酸の重合体、グリコール酸の重合体、酪酸-グリコール酸の共重合体、酪酸の重合体とグリコール酸の重合体との混合物、ポリグリセロール脂肪酸エステル等）と組合わせ徐放性製剤とすることも有効である。

本発明製剤中の化合物（I）又はその塩の含有量は、製剤の形態に応じて相違するが、通常、製剤全体に対して2ないし85重量%、好ましくは5ないし70重量%である。

【0052】

化合物（I）又はその塩を上記の剤形に製造する方法としては、当該分野で一般的に用いられている公知の製造方法を適用することができる。また、上記の剤形に製造する場合には、必要に応じて、その剤形に製する際に製剤分野において通常用いられる賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、甘味剤、界面活性剤、懸濁化剤、乳化剤等を適宜、適量含有させて製造することができる。

例えば、化合物（I）又はその塩を錠剤に製する場合には、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤等を含有させて製造することができ、丸剤及び顆粒剤に製する場合には、賦形剤、結合剤、崩壊剤等を含有させて製造することができる。また、散剤及びカプセル剤に製する場合には賦形剤等を、シロップ剤に製する場合には甘味剤等を、乳剤又は懸濁剤に製する場合には懸濁化剤、界面活性剤、乳化剤等を含有させて製造することができる。

【0053】

賦形剤の例としては、乳糖、白糖、ブドウ糖、でんぷん、蔗糖、微結晶セルロース、カンゾウ末、マンニトール、炭酸水素ナトリウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム等が挙げられる。

結合剤の例としては、5ないし10重量%デンプンのり液、10ないし20重量%アラビアゴム液又はゼラチン液、1ないし5重量%トラガント液、カルボキシメチルセルロース液、アルギン酸ナトリウム液、グリセリン等が挙げられる。

崩壊剤の例としては、でんぷん、炭酸カルシウム等が挙げられる。

滑沢剤の例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、精製タルク等が挙げられる。

甘味剤の例としては、ブドウ糖、果糖、転化糖、ソルビトール、キシリトール、グリセリン、単シロップ等が挙げられる。

界面活性剤の例としては、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート80、ソルビタンモノ脂肪酸エステル、ステアリン酸ポリオキシシル40等が挙げられる。

懸濁化剤の例としては、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ベントナイト等が挙げられる。

乳化剤の例としては、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、ポリソルベート80等が挙げられる。

更に、化合物(I)又はその塩を上記の剤形に製造する場合には、所望により、精製分野において通常用いられる着色剤、保存剤、芳香剤、矯味剤、安定剤、粘稠剤等を適量、適量添加することができる。

【0054】

化合物(I)又はその塩を含有する本発明の製剤は、安定かつ低毒性で安全に使用することができる。その1日の投与量は患者の状態や体重、化合物の種類、投与経路等によって異なるが、例えば、血栓症の患者に経口投与する場合には、成人(体重約60kg)1日当りの投与量は有効成分(化合物(I)又はその塩)として約1ないし1000mg、好ましくは約3ないし500mg、さら好ましくは約10ないし350mgであり、これらを1回または2ないし3回に分けて投与することができる。

本発明の化合物(I)又はその塩を非経口的に投与する場合は、通常、液剤(

例えば、注射剤)の形で投与する。その1回投与量は投与対象、対象臓器、症状、投与方法などによっても異なるが、例えば、注射剤の形にして、通常体重1kgあたり約0.01mg~約100mg、好ましくは約0.01~約50mg、より好ましくは約0.01~約20mgを静脈注射により投与するのが好都合である。注射剤としては、静脈注射剤のほか、皮下注射剤、皮内注射剤、筋肉注射剤、点滴注射剤などが含まれ、また持続性製剤としては、イオントフォレシス経皮剤などが含まれる。かかる注射剤は自体公知の方法、すなわち、本発明の化合物(I)又はその塩を無菌の水性液もしくは油性液に溶解、懸濁または乳化することによって調製される。注射用の水性液としては生理食塩水、ブドウ糖やその他の補助薬を含む等張液(例えば、D-ソルビトール、D-マンニトール、塩化ナトリウムなど)などがあげられ、適当な溶解補助剤、例えば、アルコール(例えば、エタノール)、ポリアルコール(例えば、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール)、非イオン性界面活性剤(例えば、ポリソルベート80、HCO-50)などと併用してもよい。油性液としては、ゴマ油、大豆油などがあげられ、溶解補助剤として安息香酸ベンジル、ベンジルアルコールなどと併用してもよい。また、緩衝剤(例えば、リン酸緩衝液、酢酸ナトリウム緩衝液)、無痛化剤(例えば、塩化ベンザルコニウム、塩酸プロカインなど)、安定剤(例えば、ヒト血清アルブミン、ポリエチレングリコールなど)、保存剤(例えば、ベンジルアルコール、フェノールなど)などと配合してもよい。調製された注射液は、通常、アンプルに充填される。

本発明の製剤は、適宜、血栓溶解剤(例、TPA、ウロキナーゼ等)、アルツハイマー治療薬(例えば、アバン、カラン等)、コレステロール治療薬(例、シンバスタチン、プラバスタチン等のHMG-CoA還元酵素阻害薬等)、TG低下薬(例、クロフィブラート等)、AII拮抗薬(例、カンデサルタン シレキセチル、ロサルタン等)、抗血小板薬(例、クロピドグレル、アブシキシマブ、アスピリン等)、Ca拮抗薬(例、カルスロット、アムロジピン等)、ACE阻害薬(例、エナラプリル、カプトプリル等)、 β 遮断薬(例、メトプロロール、カルベジロール等)、抗不整脈薬(例、プロカインアミド等)等の薬剤(以下、併用薬剤と略記する)と組み合わせて用いることができる。該併用薬剤は、低分子

化合物であってもよく、また高分子の蛋白、ポリペプチド、抗体であるか、あるいはワクチン等であってもよい。この際、本発明の化合物と併用薬剤の投与形態は、特に限定されず、投与時に、本発明の化合物と併用薬剤とが組み合わせられていけばよい。このような投与形態としては、例えば、(1) 本発明の化合物と併用薬剤とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、(2) 本発明の化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、(3) 本発明の化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、(4) 本発明の化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、(5) 本発明の化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、本発明の化合物→併用薬剤の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）などが挙げられる。併用薬剤の投与量は、临床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明の化合物と併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば投与対象がヒトである場合、本発明の化合物1重量部に対し、併用薬剤を0.01ないし100重量部用いければよい。

【0055】

【発明の実施の形態】

本発明はさらに下記の実施例、製剤例及び実験例で詳しく説明されるが、これらの例は単なる実例であって本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

実施例のカラムクロマトグラフィーにおける溶出はTLC (Thin Layer Chromatography, 薄層クロマトグラフィー) による観察下に行なわれた。TLC観察においては、TLCプレートとしてメルク (Merck) 社製の60F254または富士シリシア化学社製のNHを、展開溶媒としてはカラムクロマトグラフィーで溶出溶媒として用いられた溶媒を、検出法としてUV検出器を採用した。カラム用シリカゲルは同じくメルク社製のキーゼルゲル60 (70ないし230メッシュ) またはキーゼルゲル60 (230ないし400メッシュ) を用いた。カラ

ム用塩基性シリカゲルは富士シリシア化学社製の塩基性シリカ NH-DM1020 (100ないし200メッシュ) を用いた。NMRスペクトルは内部又は外部基準としてテトラメチルシランを用いてバリアン Gemini 200型または300型スペクトロメーターで測定し、化学シフトを δ 値で、カップリング定数をHzで示した。IRスペクトルは島津FTZ R-8200型スペクトロメーターで測定した。混合溶媒において () 内に示した数値は各溶媒の容量混合比である。また溶液における%は溶液100ml中のg数を表わす。また実施例中の記号は次のような意味である。

- s : シングレット (singlet)
- d : ダブルレット (doublet)
- t : トリプレット (triplet)
- q : クワルテット (quartet)
- dd : ダブル ダブルレット (double doublet)
- m : マルチプレット (multiplet)
- br : ブロード (broad)
- brs : ブロード シングレット (broad singlet)
- J : カップリング定数 (coupling constant)
- WSC : 水溶性カルボジイミド
- THF : テトラヒドロフラン
- DMF : ジメチルホルムアミド
- DMSO : ジメチルスルホキシド
- HOBt : 1-ヒドロキシベンズトリアゾール

【0056】

【実施例】

実施例 1

1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル) スルホニル] プロパノイル}-4-(1H-イミダゾール-1-イル) ピペリジン 塩酸塩

4-(1H-イミダゾール-1-イル) ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (特表平7-501556号公報) (0.28g) を40%塩化水素エタノール(4mL)およびエタノール(5mL

)に溶解し、室温で3時間かき混ぜた。反応混合物を減圧濃縮し、エタノールと共に沸した。残留物をジイソプロピルエーテルで洗浄して得られた固体を、DBU(0.34g)、トリエチルアミン(0.34g)とともにアセトニトリル(15mL)に溶解した。この溶液を3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパン酸 (0.33g)、HOBt(0.26g)およびWSC(0.32g)のアセトニトリル(15mL)懸濁液に加えて室温で15時間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮し、酢酸エチルと炭酸カリウム水溶液で希釈した。有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラム (酢酸エチル) で精製して題記化合物を淡黄色ガム状物質(0.40g, 83%)として得た。

NMR (300MHz, CDCl_3) δ : 1.70-1.92 (2H, m), 2.09-2.22 (2H, m), 2.64-2.72 (1H, m), 2.90-2.97 (2H, m), 3.17-3.25 (1H, m), 3.54-3.61 (2H, m), 4.00-4.09 (1H, m), 4.08-4.21 (1H, m), 4.69-4.73 (1H, m), 6.93 (1H, t, $J = 1.2$), 7.08 (1H, d, $J = 1.2$), 7.54 (1H, s), 7.60 (1H, dd, $J = 8.7$ and 2.1), 7.93-7.97 (4H, m), 8.49 (1H, d, $J = 1.2$).

元素分析値 $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%) : C, 57.20; H, 5.26; N, 9.53

実測値 (%) : C, 57.42; H, 5.46; N, 9.47

【0057】

実施例 2

1-{3-[(6-プロモ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン

3-((6-プロモ-2-ナフチル)スルホニル)プロパン酸(0.38g)から実施例 1 と同様にして題記化合物を無色粉末(0.27g, 51%)として得た。

NMR (300MHz, CDCl_3) δ : 1.71-1.90 (2H, m), 2.08-2.22 (2H, m), 2.64-2.72 (1H, m), 2.90-2.97 (2H, m), 3.17-3.25 (1H, m), 3.54-3.61 (2H, m), 4.00-4.04 (1H, m), 4.09-4.21 (2H, m), 4.68-4.73 (1H, m), 6.93 (1H, d, $J = 1.2$), 7.09 (1H, s), 7.54 (1H, s), 7.73 (1H, dd, $J = 8.8$ and 2.0), 7.86-7.97 (3H, m), 8.14 (1H, d, $J = 1.8$), 8.48 (1H, s).

元素分析値 $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{S} \cdot 0.7\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%) : C, 51.58; H, 4.82; N, 8.59

実測値 (%) : C, 51.47; H, 4.85; N, 8.56

【0058】

実施例 3

1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン

4-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (特表平7-501556号公報) (0.27g) から実施例 1 と同様にして題記化合物を無色粉末(0.37g, 83%)として得た。

NMR (300MHz, CDCl₃) δ : 1.68-1.84 (2H, m), 1.97-2.09 (2H, m), 2.42 (3H, s), 2.61-2.69 (1H, m), 2.91-2.98 (2H, m), 3.15-3.24 (1H, m), 3.54-3.62 (2H, m), 4.02-4.13 (2H, m), 4.73-4.77 (1H, m), 6.81 (1H, d, J = 1.5), 6.94 (1H, d, J = 1.5), 7.60 (1H, dd, J = 8.9 and 2.0), 7.91-7.97 (4H, m), 8.50 (1H, s).

元素分析値 C₂₂H₂₄ClN₃O₃S·0.9H₂Oとして

計算値 (%) : C, 57.17; H, 5.63; N, 9.09

実測値 (%) : C, 57.28; H, 5.71; N, 9.16

【0059】

実施例 4

1-{3-[(6-ブロモ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン

4-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (特表平7-501556号公報) (0.27g) および3-[(6-ブロモ-2-ナフチル)スルホニル]プロパン酸(0.34g)から実施例 1 と同様にして題記化合物を無色非晶形粉末(0.47g, 96%)として得た。

NMR (300MHz, CDCl₃) δ : 1.69-1.85 (2H, m), 1.97-2.08 (2H, m), 2.42 (3H, s), 2.65 (1H, t, J = 12.1), 2.91-2.98 (2H, m), 3.16-3.25 (1H, m), 3.54-3.62 (2H, m), 4.02-4.11 (2H, m), 4.74-4.77 (1H, m), 6.81 (1H, d, J = 1.5), 6.94 (1H, d, J = 1.5), 7.73 (1H, dd, J = 8.9 and 1.9), 7.87-7.95 (3H,

m), 8.14 (1H, s), 8.48 (1H, s).

元素分析値 $C_{22}H_{24}BrN_3O_3S \cdot 0.7H_2O$ として

計算値(%) : C, 52.53; H, 5.09; N, 8.35

実測値(%) : C, 52.34; H, 5.30; N, 8.19

【0060】

実施例 5

1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン

4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル
(特表平7-501556号公報) (0.39g) から実施例 1 と同様にして題記化合物を無色粉末(0.41g, 70%)として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.74-1.95 (2H, m), 2.12-2.27 (2H, m), 2.21 (3H, d, $J = 0.8$), 2.60-2.72 (1H, m), 2.89-2.97 (2H, m), 3.12-3.24 (1H, m), 3.53-3.62 (2H, m), 3.96-4.14 (2H, m), 4.65-4.72 (1H, m), 6.63 (1H, s), 7.41 (1H, d, $J = 1.0$), 7.60 (1H, dd, $J = 8.8$ and 1.8), 7.93-7.97 (4H, m), 8.49 (1H, s).

元素分析値 $C_{22}H_{24}ClN_3O_3S \cdot 0.9H_2O$ として

計算値(%) : C, 58.08; H, 5.54; N, 9.24

実測値(%) : C, 57.81; H, 5.79; N, 9.53

【0061】

実施例 6

1-{3-[(6-ブロモ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン

4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル
(特表平7-501556号公報) (0.39g) および3-((6-ブロモ-2-ナフチル)スルホニル)プロパン酸(0.45g)から実施例 1 と同様にして題記化合物を無色粉末(0.49g, 75%)として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.68-1.86 (2H, m), 2.12-2.27 (2H, m), 2.21 (3H, d, $J = 0.6$), 2.60-2.73 (1H, m), 2.89-2.96 (2H, m), 3.10-3.24 (1H, m), 3.

5.3-3.61 (2H, m), 3.96-4.10 (2H, m), 4.65-4.71 (1H, m), 6.63 (1H, s), 7.41 (1H, d, $J = 1.4$), 7.73 (1H, dd, $J = 8.8$ and 2.0), 7.84-7.93 (3H, m), 8.13 (1H, d, $J = 1.6$), 8.48 (1H, s).

元素分析値 $C_{22}H_{24}BrN_3O_3S \cdot H_2O$ として

計算値 (%) : C, 51.97; H, 5.15; N, 8.26

実測値 (%) : C, 52.03; H, 4.99; N, 8.39

【0062】

実施例 7

7a) 4-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

2,4-ジメチルイミダゾール(5.16g)と4-((メチルスルホニル)オキシ)-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル(10g)および炭酸カリウム(4.95g)のDMF懸濁液(80mL)を100℃で72時間かき混ぜた。反応混合物を減圧濃縮し、残留物を水と酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラム(ジクロロメタン/メタノール/アンモニア水=100/3.5/0.5から100/10/1)で精製して題記化合物を黄色油状物(0.58g, 6%)として得た。

1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 1.43 (9H, s), 1.66-1.92 (3H, m), 2.16 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.77-2.85 (2H, m), 3.79-3.91 (2H, m), 4.26 (2H, m), 6.55 (1H, s).

7b) 1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン

実施例7a)で得た4-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.28g)から実施例1と同様にして題記化合物を無色粉末(0.21g, 46%)として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 1.65-1.79 (2H, m), 1.93-2.05 (2H, m), 2.16 (3H, d, $J = 0.9$), 2.37 (3H, s), 2.58-2.67 (1H, m), 2.90-2.97 (2H, m), 3.13-3.22 (1H, m), 3.54-3.61 (2H, m), 3.95-4.04 (2H, m), 4.71-4.75 (1H, m), 6.50 (1H, d, $J = 1.2$), 7.60 (1H, dd, $J = 8.7$ and 1.8), 7.91-7.97 (4H, m), 8

4.9 (1H, s).

元素分析値 $C_{23}H_{26}ClN_3O_3S \cdot H_2O$ として

計算値 (%) : C, 57.79; H, 5.90; N, 8.79

実測値 (%) : C, 57.84; H, 5.90; N, 8.68

【0063】

実施例 8

1-[3-[(6-プロモ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル]-4-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン

実施例7a)で得た4-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (0.29g)および3-[(6-プロモ-2-ナフチル)スルホニル]プロパン酸(0.36g)から実施例1と同様にして題記化合物を無色粉末(70mg, 14%)として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 1.65-1.79 (2H, m), 1.94-2.00 (2H, m), 2.16 (3H, d, $J = 0.6$), 2.37 (3H, s), 2.59-2.68 (1H, m), 2.90-2.97 (2H, m), 3.13-3.22 (1H, m), 3.54-3.61 (2H, m), 3.95-4.03 (2H, m), 4.71-4.76 (1H, m), 6.50 (1H, s), 7.74 (1H, dd, $J = 8.8$ and 2.0), 7.85-7.98 (3H, m), 8.14 (1H, d, $J = 2.1$), 8.48 (1H, s).

元素分析値 $C_{23}H_{26}BrN_3O_3S \cdot H_2O$ として

計算値 (%) : C, 52.87; H, 5.40; N, 8.04

実測値 (%) : C, 52.66; H, 5.23; N, 8.03

【0064】

実施例 9

9a) 4-(2-エチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

2-エチルイミダゾール(4.13g)から実施例7a)と同様にして題記化合物を黄色油状物(1.10g, 11%)として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 1.31-1.39 (3H, m), 1.49 (9H, s), 1.70-1.95 (4H, m), 2.67-2.87 (4H, m), 3.96-4.01 (1H, m), 4.29-4.33 (2H, m), 6.86 (1H, d, $J = 1.5$), 6.97 (1H, d, $J = 1.5$).

9b) 1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(2-エチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン

実施例9a)で得た4-(2-エチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (0.28g)から実施例1と同様にして題記化合物を無色非晶形粉末(0.45g, 98%)として得た。

NMR (300MHz, CDCl₃) δ : 1.36 (3H, t, J = 7.4), 1.65-1.86 (2H, m), 1.96-2.05 (2H, m), 2.61-2.68 (1H, m), 2.71 (2H, q, J = 7.5), 2.91-2.98 (2H, m), 3.16-3.24 (1H, m), 3.54-3.62 (2H, m), 4.01-4.13 (2H, m), 4.73-4.77 (1H, m), 6.81 (1H, d, J = 1.8), 6.98 (1H, d, J = 1.5), 7.60 (1H, dd, J = 8.7 and 1.8), 7.94-7.97 (4H, m), 8.49 (1H, d, J = 0.6).

元素分析値 C₂₃H₂₆ClN₃O₃S·0.5H₂Oとして

計算値 (%) : C, 58.90; H, 5.80; N, 8.96

実測値 (%) : C, 58.72; H, 6.05; N, 9.08

【0065】

実施例10

10a) 4-(2-イソプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

2-イソプロピルイミダゾール(4.73g)から実施例7a)と同様にして題記化合物を黄色油状物(0.40g, 4%)として得た。

NMR (300MHz, CDCl₃) δ : 1.32 (3H, s), 1.36 (3H, s), 1.49 (9H, s), 1.76-1.95 (4H, m), 2.78-2.88 (2H, m), 2.95-3.08 (1H, m), 4.06-4.14 (1H, m), 4.29-4.34 (2H, m), 6.84 (1H, d, J = 1.6), 6.98 (1H, d, J = 1.2).

10b) 1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(2-イソプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン

実施例10a)で得た4-(2-イソプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (0.29g)から実施例1と同様にして題記化合物を無色非晶形粉末(0.36g, 76%)として得た。

NMR (300MHz, CDCl₃) δ : 1.32-1.36 (6H, m), 1.70-1.86 (2H, m), 1.96-2.05 (2H, m), 2.61-2.69 (1H, m), 2.91-3.05 (3H, m), 3.16-3.25 (1H, m), 3.55-3

6.62 (2H, m), 4.01-4.18 (2H, m), 4.73-4.78 (1H, m), 6.78 (1H, d, $J = 1.5$), 6.98 (1H, d, $J = 1.2$), 7.60 (1H, dd, $J = 8.9$ and 2.0), 7.94-7.97 (4H, m), 8.49 (1H, s).

元素分析値 $C_{24}H_{28}ClN_3O_3S \cdot 0.5H_2O$ として

計算値 (%) : C, 59.68; H, 6.05; N, 8.70

実測値 (%) : C, 59.51; H, 6.22; N, 8.53

【0066】

実施例11

1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(2-プロピル-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン

11a) 4-(2-プロピル-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

2-プロピルイミダゾール(4.73g, 43mmol)から実施例7a)と同様にして題記化合物を黄色油状物(0.28g, 3%)として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 0.98-1.04 (3H, m), 1.49 (9H, s), 1.71-1.94 (6H, m), 2.59-2.69 (2H, m), 2.79-2.87 (2H, m), 3.96-4.04 (1H, m), 4.28-4.33 (2H, m), 6.85 (1H, d, $J = 1.2$), 6.97 (1H, d, $J = 1.5$).

11b) 1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(2-プロピル-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン

実施例11a)で得た4-(2-プロピル-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (0.28g)から実施例1と同様にして題記化合物を無色非晶形粉末(0.30g, 66%)として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.02 (3H, t, $J = 7.5$), 1.68-2.05 (6H, m), 2.62-2.69 (3H, m), 2.90-2.99 (2H, m), 3.14-3.26 (1H, m), 3.54-3.63 (2H, m), 4.01-4.14 (2H, m), 4.71-4.78 (1H, m), 6.80 (1H, d, $J = 1.4$), 6.97 (1H, d, $J = 1.0$), 7.60 (1H, dd, $J = 8.8$ and 1.8), 7.89-7.98 (4H, m), 8.49 (1H, s).

元素分析値 $C_{24}H_{28}ClN_3O_3S \cdot 0.5H_2O$ として

計算値 (%) : C, 59.68; H, 6.05; N, 8.70

実測値 (%) : C, 59.74 ; H, 6.30 ; N, 8.62

【0067】

実施例12

1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(2-ブチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン

12a) 4-(2-ブチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

2-ブチルイミダゾール(6.66g)から実施例7a)と同様にして題記化合物を黄色油状物(0.33g, 3%)として得た。

NMR (300MHz, CDCl_3) δ : 0.98-1.94 (11H, s), 1.49 (9H, s), 2.59-2.69 (2H, m), 2.79-2.87 (2H, m), 3.96-4.04 (1H, m), 4.28-4.33 (2H, m), 6.85 (1H, d, $J = 1.2$), 6.97 (1H, d, $J = 1.5$).

12b) 1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(2-ブチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン

実施例12a)で得た4-(2-ブチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (0.31g)から実施例1と同様にして題記化合物を無色非晶形粉末(0.41g, 85%)として得た。

NMR (200MHz, CDCl_3) δ : 0.96 (3H, t, $J = 7.3$), 1.33-1.52 (2H, m), 1.67-2.05 (6H, m), 2.50-2.90 (3H, m), 2.90-2.99 (2H, m), 3.08-3.27 (1H, m), 3.52-3.63 (2H, m), 4.01-4.14 (2H, m), 4.71-4.79 (1H, m), 6.80 (1H, d, $J = 1.4$), 6.97 (1H, d, $J = 1.2$), 7.58-7.63 (1H, m), 7.89-7.98 (4H, m), 8.49 (1H, s).

元素分析値 $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%) : C, 60.41 ; H, 6.29 ; N, 8.45

実測値 (%) : C, 60.33 ; H, 6.33 ; N, 8.40

【0068】

実施例13

[1-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-1H-イミダゾール-2-イル]メタノール

13a) 4-(2-ホルミル-1H-イミダゾール-1-イル)-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル

2-ホルミルイミダゾール(2.06g)から実施例7a)と同様にして題記化合物を無色粉末(1.88g, 38%)として得た。

NMR (200MHz, $\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$) δ : 1.48 (9H, s), 1.71-1.79 (2H, m), 2.10 (2H, m), 2.84-2.97 (2H, m), 4.26-4.32 (2H, m), 5.10-5.30 (1H, m), 7.32-7.36 (2H, m), 9.82 (1H, d, $J = 0.8$).

13b) 4-(2-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル)-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル

実施例13a)で得られた4-(2-ホルミル-1H-イミダゾール-1-イル)-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル (0.48g)をメタノール(20mL)に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム(0.14g)を加えて室温で3時間かき混ぜた。反応混合物を減圧濃縮し、残留物に飽和重曹水と酢酸エチルを加えて希釈した。有機層を分取し、飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して題記化合物を無色粉末(0.40g, 83%)として得た。

NMR (200MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 1.68-1.85 (2H, m), 2.00-2.06 (2H, m), 2.79-2.92 (2H, m), 4.26-4.40 (3H, m), 4.68 (2H, s), 6.91 (2H, s).

13c) [1-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-1H-イミダゾール-2-イル]メタノール

実施例13b)で得た4-(2-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (0.38g)から実施例1と同様にして題記化合物を無色粉末(0.26g, 42%)として得た。

NMR (200MHz, $\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$) δ : 1.69-1.83 (2H, m), 2.05-2.18 (2H, m), 2.37-2.58 (2H, m), 2.63-2.75 (1H, m), 2.87-2.99 (2H, m), 3.18-3.30 (1H, m), 3.53-3.64 (2H, m), 3.98-4.05 (1H, m), 4.40-4.52 (1H, m), 4.68-4.76 (1H, m), 6.92 (2H, d, $J = 4.8$), 7.61 (1H, dd, $J = 8.8$ and 1.8), 7.90-8.00 (4H, m), 8.50 (1H, s).

元素分析値 $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}\cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$ として

計算値(%) : C, 56.32; H, 5.33; N, 8.96

実測値 (%) : C, 56.49 ; H, 5.08 ; N, 8.68

【0069】

実施例14

1-[1-(1-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル]-4-ピペリジニル)-1H-イミダゾール-2-イル]エタノール

実施例13a)で得られた4-(2-ホルミル-1H-イミダゾール-1-イル)-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル (0.48g)をテトラヒドロフラン(10mL)に溶解し、0℃に冷却しながらメチルマグネシウムプロミド(3M ジエチルエーテル溶液; 1.0mL)を加えて室温で1時間かき混ぜた。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて希釈した。有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残留物を4N塩化水素酢酸エチル(5mL)に溶解し、室温で3時間かき混ぜた。反応混合物を減圧濃縮し、エタノールと共沸した。残留物をDBU(0.26g)、トリエチルアミン(0.26g)とともにアセトニトリル(15mL)に溶解した。この溶液を3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパン酸 (0.25g)、HOBt (0.20g)およびWSC(0.24g)のアセトニトリル(15mL)懸濁液に加えて室温で15時間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮し、酢酸エチルと炭酸カリウム水溶液で希釈した。有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラム(酢酸エチル)で精製して題記化合物を淡黄色粉末(50mg, 10%)として得た。

NMR (200MHz, CDCl₃) δ : 1.67-2.20 (7H, m), 2.59-2.72 (1H, m), 2.88-2.99 (2H, m), 3.14-3.27 (1H, m), 3.40-3.70 (2H, m), 3.98-4.07 (1H, m), 4.38-4.60 (1H, m), 4.72-4.78 (1H, m), 4.88-4.98 (1H, m), 6.88 (1H, s), 6.98 (1H, d, J = 0.8), 7.60 (1H, dd, J = 8.8 and 1.8), 7.89-7.98 (4H, m), 8.49 (1H, s).

元素分析値 C₂₃H₂₆ClN₃O₄S·0.5H₂Oとして

計算値 (%) : C, 56.96 ; H, 5.61 ; N, 8.66

実測値 (%) : C, 57.18 ; H, 5.76 ; N, 8.47

【0070】

実施例15

1-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル]-4-(4,5-ジメチル-1H-

イミダゾール-1-イル) ピペリジン

15a) 4-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル) ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

4,5-ジメチルイミダゾール (特開昭60-56961号公報) (5.00g) から実施例7a) と同様にして題記化合物を黄色油状物 (0.27g, 3%) として得た。

NMR (200MHz, CDCl₃) δ : 1.48 (9H, s), 1.74-1.89 (2H, m), 1.96-2.02 (2H, m), 2.14 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.76-2.89 (2H, m), 3.75-3.89 (1H, m), 4.26-4.33 (2H, m), 7.38 (1H, s).

15b) 1-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル]-4-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル) ピペリジン

実施例15a) で得た4-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル) ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (0.27g) から実施例1と同様にして題記化合物を無色非晶形粉末 (0.14g, 30%) として得た。

NMR (200MHz, CDCl₃) δ : 1.67-1.85 (2H, m), 2.00-2.19 (2H, m), 2.15 (6H, s), 2.58-2.70 (1H, m), 2.90-2.98 (2H, m), 3.13-3.25 (1H, m), 3.53-3.61 (2H, m), 3.86-4.07 (2H, m), 4.71-4.76 (1H, m), 7.35 (1H, s), 7.61 (1H, dd, $J = 1.8$ and 8.8), 7.93-7.98 (4H, m), 8.49 (1H, s).

元素分析値 C₂₃H₂₆ClN₃O₃S·H₂Oとして

計算値 (%) : C, 57.79; H, 5.90; N, 8.79

実測値 (%) : C, 57.95; H, 5.77; N, 8.72

【0071】

実施例16

1-(1-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル]-4-ピペリジニル)-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール

16a) 4-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル

2-メチルベンゾイミダゾール (5.20g) のDMF溶液 (80mL) に水素化ナトリウム (1.50g) を0℃で加えて0℃で30分間かき混ぜた。4-((メチルスルホニル)オキシ)-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル (10g) を加えて100℃で48時間かき混ぜた。反応

混合物を減圧濃縮し、残留物を炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラム（酢酸エチル/ヘキサン = 1/1 から 3/1）で精製して題記化合物を無色固体 (0.77g, 7%) として得た。

NMR (300MHz, CDCl_3) δ : 1.53 (9H, s), 1.87-1.91 (2H, m), 2.37-2.50 (2H, m), 2.65 (3H, s), 2.84-2.94 (2H, m), 4.27-4.40 (3H, m), 7.18-7.22 (2H, m), 7.42-7.45 (1H, m), 7.68-7.71 (1H, m).

16b) 1-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール

実施例16a)で得た4-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-1-ピペリジニカルボン酸tert-ブチル (0.18g, 0.6mmol) から実施例1と同様にして題記化合物を無色非晶形粉末 (0.24g, 48%) として得た。

NMR (200MHz, CDCl_3) δ : 1.90-2.05 (2H, m), 2.38-2.52 (2H, m), 2.65 (3H, s), 2.65-2.77 (1H, m), 2.95-3.06 (2H, m), 3.20-3.32 (1H, m), 3.57-3.67 (2H, m), 4.07-4.18 (1H, m), 4.34-4.46 (1H, m), 4.83-4.89 (1H, m), 7.17-7.23 (2H, m), 7.39-7.43 (1H, m), 7.61 (1H, dd, $J = 8.9$ and 1.9), 7.67-7.71 (1H, m), 7.95-7.99 (4H, m), 8.52 (1H, s).

元素分析値 $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%) : C, 60.75; H, 5.49; N, 8.17

実測値 (%) : C, 60.88; H, 5.64; N, 7.99

【0072】

実施例17

1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(1H-イミダゾール-4-イル)-4-ピペリジノール

4-ヒドロキシ-4-(1H-イミダゾール-4-イル)-1-ピペリジニカルボン酸tert-ブチル (テトラヘドロン、1995年、51号、p. 13447) (0.27g) から実施例1と同様にして題記化合物を無色粉末 (0.08g, 18%) として得た。

NMR (200MHz, CDCl_3) δ : 1.81-1.96 (4H, m), 2.86-2.93 (3H, m), 3.12-3.26 (2H, m), 3.53-3.63 (4H, m), 4.21-4.28 (1H, m), 6.87 (1H, d, $J = 1.2$), 7.

56-7.61 (2H, m), 7.88-7.97 (4H, m), 8.48 (1H, s).

元素分析値 $C_{21}H_{22}ClN_3O_4S \cdot 0.5H_2O$ として

計算値 (%) : C, 55.20; H, 5.07; N, 9.20

実測値 (%) : C, 55.45; H, 5.11; N, 9.30

【0073】

実施例18

1-[3-[(6-プロモ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル]-4-(1H-イミダゾール-4-イル)-4-ピペリジノール

4-ヒドロキシ-4-(1H-イミダゾール-4-イル)-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル (テトラヘドロン、1995年、51号、p. 13447) (0.27g) および3-((6-プロモ-2-ナフチル)スルホニル)プロパン酸(0.34)から実施例1と同様にし、て題記化合物を無色粉末(0.14g, 28%)として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.81-1.95 (4H, m), 2.86-2.93 (3H, m), 3.10-3.23 (2H, m), 3.47-3.63 (4H, m), 4.22-4.29 (1H, m), 6.87 (1H, d, $J = 1.2$), 7.61 (1H, d, $J = 1.0$), 7.71 (1H, dd, $J = 2.0$ and 8.6), 7.83-7.93 (3H, m), 8.12 (1H, s), 8.47 (1H, s).

元素分析値 $C_{21}H_{22}BrN_3O_4S \cdot 0.5H_2O$ として

計算値 (%) : C, 50.30; H, 4.62; N, 8.38

実測値 (%) : C, 50.46; H, 4.86; N, 8.54

【0074】

実施例19

1-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル]-4-(1H-イミダゾール-4-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン

3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパン酸 (0.15g)、HOBt (0.12g) およびWSC (0.14g) のアセトニトリル (10mL) 懸濁液に4-(1H-イミダゾール-4-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン2塩酸塩 (テトラヘドロン、1995年、51号、p. 13447) (0.13g)、DBU (0.15g) およびトリエチルアミン (0.15g) のアセトニトリル (5mL) を加えて室温で15時間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮し、酢酸エチルと炭酸カリウム水溶液で希釈した。有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで

乾燥し、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラム（酢酸エチルから酢酸エチル/メタノール=20/1）で精製して題記化合物を無色非晶形粉末(0.11g, 49%)として得た。

NMR (300MHz, CDCl_3) δ : 2.34 (1H, m), 2.53 (1H, m), 2.87 (1H, t, $J = 7.7$), 2.94 (1H, t, $J = 7.8$), 3.58-3.71 (4H, m), 4.11-4.13 (2H, m), 6.24 (1H, d, $J = 16.5$), 6.96 (1H, d, $J = 6.9$), 7.54-7.58 (1H, m), 7.63 (1H, s), 7.91-7.94 (4H, m), 8.47 (1H, s).

元素分析値 $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S} \cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%) : C, 57.23; H, 4.85; N, 9.53

実測値 (%) : C, 57.04; H, 4.77; N, 9.35

【0075】

実施例20

1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(1H-イミダゾール-4-イル)ピペリジン

4-(1H-イミダゾール-4-イル)-1-ピペリジン2塩酸塩（テトラヘドロン、1995年、51号、p. 13447）(0.46g)から実施例1と同様にして題記化合物を無色粉末(0.43g, 50%)として得た。

NMR (300MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ : 1.40-1.60 (2H, m), 1.95-2.11 (2H, m), 2.66-2.91 (5H, m), 3.13-3.20 (1H, m), 3.54-3.61 (2H, m), 3.86-3.90 (1H, m), 4.47-4.51 (1H, m), 6.70 (1H, s), 7.53 (1H, d, $J = 1.2$), 7.59 (1H, dd, $J = 8.4$ and 2.4), 7.93-7.98 (4H, m), 8.48 (1H, s).

元素分析値 $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%) : C, 57.20; H, 5.26; N, 9.53

実測値 (%) : C, 57.48; H, 5.05; N, 9.44

【0076】

実施例21

1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)ピペリジン

21a) 1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-4-(1-トリチル-1

H-イミダゾール-4-イル) ピペリジン

実施例20で得られた1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(1H-イミダゾール-4-イル)ピペリジン (0.35g) およびトリエチルアミン (0.10g) をDMF (10mL) に溶解し、トリフェニルクロロメタン (0.25g) を0℃で加えて0℃で1時間、室温で15時間かき混ぜた。反応混合物を減圧濃縮し、残留物を飽和重曹水と酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラム (酢酸エチル) で精製して題記化合物を無色非晶形粉末 (0.54g, 定量的) として得た。

NMR (200MHz, CDCl_3) δ : 1.40-1.50 (2H, m), 1.92-2.10 (2H, m), 2.58-2.87 (4H, m), 3.04-3.17 (1H, m), 3.51-3.59 (2H, m), 3.78-3.84 (1H, m), 4.41-4.47 (1H, m), 6.49 (1H, s), 7.09-7.35 (16H, m), 7.57 (1H, dd, $J = 8.8$ and 1.8), 7.92-8.02 (4H, m), 8.46 (1H, s).

21b) 1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)ピペリジン

実施例21a)で得られた1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-4-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)ピペリジン (0.54g) およびヨウ化メチル (0.10mL) をDMF (5mL) に溶解し、室温で15時間かき混ぜた。反応混合物を減圧濃縮し、残留物を酢酸 (5mL)、水 (5mL) およびメタノール (2mL) に溶解し、95℃で2時間かき混ぜた。反応混合物を減圧濃縮し、残留物に飽和重曹水を加えて塩基性にした後、酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラム (酢酸エチルから酢酸エチル/メタノール=10/1) で精製して題記化合物を無色非晶形粉末 (0.27g, 76%) として得た。

NMR (200MHz, CDCl_3) δ : 1.43-1.70 (2H, m), 1.88-2.04 (2H, m), 2.60-2.78 (2H, m), 2.87-2.95 (2H, m), 3.09-3.22 (1H, m), 3.53-3.61 (2H, m), 3.60 (3H, s), 3.91-3.98 (1H, m), 4.55-4.62 (1H, m), 6.76 (1H, s), 7.38 (1H, s), 7.59 (1H, dd, $J = 8.8$ and 1.8), 7.93-7.97 (4H, m), 8.48 (1H, s).

元素分析値 $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%) : C, 58.08; H, 5.54; N, 9.24

実測値 (%) : C, 57.79; H, 5.74; N, 9.26

【0077】

実施例22

1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)ピペリジン

4-(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)ピペリジン2塩酸塩 (Farmaco、1992年、47号、p.1343) (1.00 g)から実施例19と同様にして題記化合物を無色粉末(1.70 g, 91%)として得た。

NMR (200MHz, CDCl_3) δ : 1.41-1.60 (2H, m), 1.93-2.10 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.59-2.71 (2H, m), 2.83-2.91 (2H, m), 3.07-3.21 (1H, m), 3.53-3.60 (2H, m), 3.83-3.90 (1H, m), 4.47-4.54 (1H, m), 6.56 (1H, s), 7.58 (1H, dd, $J = 9.0$ and 2.0), 7.88-7.97 (4H, m), 8.48 (1H, br).

元素分析値 $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%) : C, 58.78; H, 5.47; N, 9.35

実測値 (%) : C, 58.68; H, 5.25; N, 9.29

【0078】

実施例23

1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(2-メチル-1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)ピペリジン

実施例22で得られた1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)ピペリジン(1.30g)から実施例21a)と同様にして題記化合物を無色非晶形粉末(1.20 g, 60%)として得た。

NMR (300MHz, CDCl_3) δ : 1.33-1.59 (2H, m), 1.90-2.06 (2H, m), 2.57-2.74 (2H, m), 2.82-2.89 (2H, m), 3.05-3.13 (1H, m), 3.52-3.57 (2H, m), 3.80-3.84 (1H, m), 4.45-4.49 (1H, m), 6.34 (1H, s), 7.09-7.12 (5H, m), 7.30-7.35 (10H, m), 7.58 (1H, dd, $J = 8.7$ and 1.8), 7.91-7.96 (4H, m), 8.47 (1H, s).

【0079】

実施例24

1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)ピペリジン

実施例23で得られた1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(2-メチル-1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)ピペリジン (0.28g) から実施例21b)と同様にして題記化合物を無色非晶形粉末(0.09 g, 48%)として得た。

NMR (200MHz, CDCl_3) δ : 1.40-1.56 (2H, m), 1.87-2.00 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.60-2.71 (2H, m), 2.87-2.95 (2H, m), 3.09-3.21 (1H, m), 3.45 (3H, s), 3.53-3.61 (2H, m), 3.90-3.96 (1H, m), 4.54-4.60 (1H, m), 6.60 (1H, s), 7.60 (1H, dd, $J = 8.8$ and 1.8), 7.93-7.97 (4H, m), 8.49 (1H, s).

元素分析値 $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}\cdot\text{H}_2\text{O}$ として

計算値(%) : C, 57.79; H, 5.90; N, 8.79

実測値(%) : C, 57.75; H, 5.87; N, 8.50

【0080】

実施例25

2-[5-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル]アセトアミド

実施例23で得られた1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(2-メチル-1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)ピペリジン (0.69g)とヨードアセトアミド(0.28g) から実施例21b)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.10 g, 20%)として得た。

NMR (300MHz, CDCl_3) δ : 1.38-1.58 (2H, m), 1.94-2.10 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.60-2.77 (2H, m), 2.85-2.91 (2H, m), 3.08-3.18 (1H, m), 3.54-3.59 (2H, m), 3.86-3.90 (1H, m), 4.50 (2H, s), 4.50-4.56 (1H, m), 5.37 (1H, br), 5.55 (1H, br), 6.54 (1H, s), 7.59 (1H, dd, $J = 9.0$ and 2.1), 7.90-7.97 (4H, m), 8.48 (1H, d, $J = 0.9$).

元素分析値 $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}\cdot 0.8\text{H}_2\text{O}$ として

計算値(%) : C, 55.71; H, 5.57; N, 10.83

実測値(%) : C, 55.87; H, 5.57; N, 10.90

【0081】

実施例26

1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(2-エチル-1H-イミダゾール-5-イル)ピペリジン

26a) 4-(2-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)ピリジン

2,2-ジエトキシ-2-(4-ピリジニル)エチルアミン (Org.Synth. 1985年、64号、p.19) (1.24g) およびプロパンイミド酸エチル (1.38g) をエタノール (30mL) に溶解し、24時間加熱還流した。反応混合物を減圧濃縮し、残留物に炭酸カリウム水溶液を加えて塩基性にした後、酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラム (酢酸エチルから酢酸エチル/メタノール=10/1) で精製して題記化合物を黄色固体 (0.65g, 38%) として得た。

NMR (300MHz, CDCl_3) δ : 1.36 (3H, t, $J = 7.7$), 2.83 (2H, q, $J = 7.7$), 7.42 (1H, s), 7.63 (2H, d, $J = 5.1$), 8.54 (2H, dd, $J = 4.7$ and 1.7), 10.50 (1H, br).

26b) 4-(2-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)ピペリジン2塩酸塩

実施例26a) で得られた4-(2-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)ピリジン (0.60g, 3.2mmol) と5%ロジウム炭素 (50%含水、0.10g) を1N塩酸 (40mL) に加えて5気圧の水素雰囲気下室温で6時間かきまぜた。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧濃縮して題記化合物を無色非晶形粉末 (0.70g, 81%) として得た。

NMR (200MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.29 (3H, t, $J = 7.6$), 1.69-1.86 (2H, m), 2.14-2.20 (2H, m), 2.90 (2H, q, $J = 7.6$), 2.90-3.55 (5H, m), 7.37 (1H, d, $J = 0.8$), 9.06 (2H, br).

26c) 1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(2-エチル-1H-イミダゾール-5-イル)ピペリジン

実施例26b) で得られた4-(2-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)ピペリジン2塩酸塩 (0.65 g) から実施例19と同様にして題記化合物を無色粉末 (0.30 g, 25%) として得た。

NMR (300MHz, CDCl_3) δ : 1.30 (3H, t, $J = 7.8$), 1.40-1.55 (2H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 2.61-2.70 (2H, m), 2.73 (2H, q, $J = 7.8$), 2.85-2.90 (2H, m)

, 3.08-3.18 (1H, m), 3.54-3.60 (2H, m), 3.84-3.88 (1H, m), 4.49-4.53 (1H, m), 6.58 (1H, s), 7.58 (1H, dd, J = 8.7 and 1.8), 7.92-7.96 (4H, m), 8.48 (1H, s), 8.62 (1H, br).

元素分析値 $C_{23}H_{26}ClN_3O_3S \cdot 0.2H_2O$ として

計算値 (%) : C, 59.59; H, 5.74; N, 9.06

実測値 (%) : C, 59.50; H, 5.50; N, 8.98

【0082】

実施例27

1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(2-エチル-1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)ピペリジン

実施例26c)で得られた1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(2-エチル-1H-イミダゾール-5-イル)ピペリジン(0.25g)から実施例21a)と同様にして題記化合物を無色非晶形粉末(0.30 g, 79%)として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 0.71 (3H, t, J = 7.5), 1.30-1.46 (2H, m), 1.91 (2H, q, J = 7.6), 1.93-2.10 (2H, m), 2.53-2.89 (4H, m), 3.01-3.18 (1H, m), 3.50-3.58 (2H, m), 3.78-3.84 (1H, m), 4.43-4.49 (1H, m), 6.28 (1H, s), 7.08-7.13 (5H, m), 7.27-7.34 (10H, m), 7.58 (1H, dd, J = 8.8 and 1.8), 7.92-8.02 (4H, m), 8.47 (1H, s).

【0083】

実施例28

1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(2-エチル-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)ピペリジン

実施例27で得られた1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(2-エチル-1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)ピペリジン (0.30g) から実施例21b)と同様にして題記化合物を無色非晶形粉末(0.09 g, 45%)として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.33 (3H, t, J = 7.0), 1.48-1.63 (2H, m), 1.88-2.05 (2H, m), 2.61-2.73 (4H, m), 2.87-2.95 (2H, m), 3.08-3.22 (1H, m), 3.46 (3H, s), 3.53-3.61 (2H, m), 3.90-3.96 (1H, m), 4.54-4.61 (1H, m), 6.64 (1H, s), 7.60 (1H, dd, J = 9.0 and 2.0), 7.93-7.97 (4H, m), 8.48 (1H,

d, $J = 1.2$).

元素分析値 $C_{24}H_{28}ClN_3O_3S \cdot H_2O$ として

計算値 (%) : C, 58.59; H, 6.15; N, 8.54

実測値 (%) : C, 58.72; H, 6.19; N, 8.38

【0084】

実施例29

1- {3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)ピペリジン

29a) 4-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)ピリジン

2,4-ジメチル-5-ヨードイミダゾール (テトラヘドロン 1998年、54号、p.3235) (3.40g) のDMF溶液 (20mL) に水素化ナトリウム (60%; 0.67g) を0℃で加え、0℃で30分間かき混ぜた後、臭化ベンジル (2.0mL) を加えて室温で15時間かき混ぜた。反応混合物を減圧濃縮し、残留物を水と酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラム (酢酸エチル/ヘキサン=1/1から3/1) で精製してベンジル体を無色油状物 (4.30g, 90%) として得た。得られたベンジル体 (1.60g) を4-ピリジンほう酸 (0.63g)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.59g)、およびカリウムt-ブトキシド (4.60g) とともにジメトキシエタン (70mL)-水 (25mL) 混合液に加えて40時間加熱還流した。反応混合物を飽和重曹水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラム (酢酸エチル/ヘキサン=2/1から酢酸エチル) で精製してピリジン体を黄色油状物 (0.64g, 47%) として得た。ピリジン体 (0.60g) のメタノール溶液 (100mL) に10%パラジウム炭素 (50%; 0.60g) を加え、ギ酸アンモニウム (3.00g) を加えて2時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、ギ酸アンモニウム (4.00g) を加えてさらに15時間加熱還流した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラム (酢酸エチルから酢酸エチル/メタノール=10/1) で精製して題記化合物を無色粉末 (0.10g, 25%、全11%) として得た。

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 2.45 (3H, s), 2.48 (3H, s), 7.57 (2H, br), 8.57 (2H, dd, $J = 6.3$ and 1.7), 8.88 (1H, br).

29b) 4-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)ピペリジン2塩酸塩

実施例29a)で得られた4-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)ピリジン(0.10g)から実施例26a)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.15 g, 定量的)として得た。

NMR (200MHz, CD₃OD) δ : 2.00-2.08 (4H, m), 2.29 (3H, s), 2.57 (3H, s), 3.08-3.23 (3H, m), 3.49-3.55 (2H, m).

29c) 1-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル]-4-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)ピペリジン

実施例29b)で得られた4-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)ピペリジン2塩酸塩 (0.15 g)から実施例19と同様にして題記化合物を無色粉末(0.16 g, 60%)として得た。

NMR (200MHz, CDCl₃) δ : 1.62-1.80 (4H, m), 2.15 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.52-2.80 (2H, m), 2.84-2.92 (2H, m), 3.03-3.18 (1H, m), 3.53-3.60 (2H, m), 3.89-3.95 (1H, m), 4.57-4.63 (1H, m), 7.59 (1H, dd, J = 9.0 and 2.0), 7.94-7.98 (4H, m), 8.49 (1H, s).

元素分析値 C₂₃H₂₆ClN₃O₃Sとして

計算値 (%) : C, 60.05 ; H, 5.70 ; N, 9.14

実測値 (%) : C, 59.82 ; H, 5.73 ; N, 9.27

【0085】

実施例30

5-クロロ-1H-インドール-2-イル 3-[4-(2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-1-ピペリジニル]-3-オキソプロピル スルホン塩酸塩

30a) 5-クロロ-2-((3-(4-(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1-ピペリジニル)-3-オキソプロピル)スルホニル)-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

4-(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)ピペリジン2塩酸塩 (0.71 g) および3-((1-(tert-ブトキシカルボニル)-5-クロロ-1H-インドール-2-イル)スルホニル)プロパン酸(1.16g)から実施例19と同様にして題記化合物を無色粉末(0.70 g, 44%)として得た。

NMR (200MHz, CDCl₃) δ : 1.46-2.10 (4H, m), 1.73 (9H, s), 2.39 (3H, s), 2

.61-2.80 (2H, m), 2.88-2.96 (2H, m), 3.05-3.20 (1H, m), 3.84-3.91 (1H, m), 4.00-4.10 (2H, m), 4.48-4.56 (1H, m), 6.57 (1H, s), 7.43 (1H, dd, J = 9.4 and 2.2), 7.63 (1H, d, J = 2.0), 8.01 (1H, d, J = 9.2).

30b) 5-クロロ-1H-インドール-2-イル 3-[4-(2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-1-ピペリジニル]-3-オキソプロピル スルホン塩酸塩

実施例30a)で得られた5-クロロ-2-((3-(4-(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1-ピペリジニル)-3-オキソプロピル)スルホニル)-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル (0.26 g) を濃塩酸(1.5mL)に溶解して室温で30分かき混ぜた。反応液を減圧濃縮し、残留物をイソプロピルアルコールで洗浄して題記化合物を褐色粉末(0.20 g, 87%)として得た。

NMR (200MHz, CD₃OD) δ : 1.22-1.63 (2H, m), 1.87-2.06 (2H, m), 2.59 (3H, s), 2.60-2.97 (4H, m), 3.11-3.29 (1H, m), 3.61-3.72 (2H, m), 3.95-4.01 (1H, m), 4.35-4.42 (1H, m), 7.30 (1H, dd, J = 8.8 and 2.2), 7.47 (1H, d, J = 9.0), 7.67 (1H, d, J = 2.2).

元素分析値 C₂₀H₂₄Cl₂N₄O₃S·0.8C₃H₈O·H₂Oとして

計算値(%) : C, 50.06; H, 6.08; N, 10.42

実測値(%) : C, 49.75; H, 5.97; N, 10.13

【0086】

実施例31

5-クロロ-1H-インドール-2-イル 3-[4-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-1-ピペリジニル]-3-オキソプロピル スルホン

31a) 5-クロロ-2-((3-(4-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-1-ピペリジニル)-3-オキソプロピル)スルホニル)-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

実施例29b)で得られた4-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)ピペリジン2塩酸塩(0.21 g) および3-((1-(tert-ブトキシカルボニル)-5-クロロ-1H-インドール-2-イル)スルホニル)プロパン酸(0.32g)から実施例19と同様にして題記化合物を無色粉末(0.32 g, 70%)として得た。

NMR (200MHz, CDCl₃) δ : 1.46-1.80 (4H, m), 1.73 (9H, s), 2.17 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.52-3.10 (5H, m), 3.83-3.90 (1H, m), 4.00-4.07 (2H, m), 4.

57-4.64 (1H, m), 7.43 (1H, dd, $J = 9.2$ and 2.2), 7.50 (1H, s), 7.64 (1H, d, $J = 2.0$), 7.70 (1H, br), 7.99 (1H, d, $J = 8.8$).

31b) 5-クロロ-1H-インドール-2-イル 3-[4-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-1-ピペリジニル]-3-オキソプロピル スルホン

実施例31a)で得られた5-クロロ-2-((3-(4-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-1-ピペリジニル)-3-オキソプロピル)スルホニル)-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル (0.32 g) を濃塩酸(3mL)に溶解して室温で30分かき混ぜた。反応液にトリエチルアミンを加えて中和してから減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラム (クロロホルム/メタノール=20/1から5/1) で精製して題記化合物を黄色非晶形粉末(0.11 g, 42%)として得た。

NMR (200MHz, CDCl_3) δ : 1.58-1.91 (4H, m), 2.19 (3H, s), 2.33-2.99 (5H, m), 2.46 (3H, s), 3.50-3.96 (3H, m), 4.56-4.63 (1H, m), 7.13 (1H, d, $J = 0.8$), 7.30 (1H, dd, $J = 8.8$ and 2.2), 7.46 (1H, d, $J = 8.8$), 7.68 (1H, d, $J = 1.8$).

元素分析値 $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S} \cdot 1.1\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%) : C, 53.80; H, 5.85; N, 11.95

実測値 (%) : C, 53.62; H, 5.51; N, 11.78

【0087】

実施例32

1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(1H-イミダゾール-2-イル)-4-ピペリジノール

4-ヒドロキシ-4-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル(特表平7-501556号公報)(0.55g)から実施例1と同様にして題記化合物を淡褐色粉末(0.11g, 12%)として得た。

NMR (300MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ : 1.79-2.11 (4H, m), 2.87-2.96 (3H, m), 3.13-3.21 (1H, m), 3.50-3.61 (3H, m), 3.66-3.73 (1H, m), 4.11-4.19 (1H, m), 6.95 (1H, d, $J = 1.5$), 7.59 (1H, dd, $J = 2.1$ and 8.7), 7.90-7.99 (4H, m), 8.49 (1H, d, $J = 1.5$).

元素分析値 $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$ として

計算値 (%) : C, 56.31; H, 4.95; N, 9.38

実測値 (%) : C, 56.16; H, 4.86; N, 9.43

【0088】

実施例33

1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(1H-イミダゾール-2-イル)ピペリジン

4-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ピペリジincarボン酸tert-ブチル (特表平7-501556号公報) (0.26g) から実施例1と同様にして題記化合物を無色粉末(0.24g, 54%)として得た。

NMR (300MHz, CDCl₃) δ : 1.60-1.85 (2H, m), 1.98-2.14 (2H, m), 2.72-3.04 (4H, m), 3.15-3.24 (1H, m), 3.49-3.61 (2H, m), 3.90-3.95 (1H, m), 4.46-4.50 (1H, m), 6.96 (1H, br), 7.00 (1H, br), 7.58 (1H, dd, J = 2.1 and 9.0), 7.90-7.97 (4H, m), 8.48 (1H, d, J = 0.9), 8.88 (1H, br).

元素分析値 C₂₁H₂₂BrN₃O₃Sとして

計算値 (%) : C, 58.39; H, 5.13; N, 9.73

実測値 (%) : C, 58.14; H, 5.13; N, 9.73

【0089】

実施例34

1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピペリジン

34a) 4-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-1-ピペリジincarボン酸tert-ブチル

4-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ピペリジincarボン酸tert-ブチル(0.25g)のDMF溶液(3mL)に水素化ナトリウム(60%; 40mg)を0℃で加えて0℃で30分間かき混ぜた。ヨウ化メチル(0.06mL)を加えて0℃で2時間かき混ぜた。反応混合物を減圧濃縮し、残留物を炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラム(クロロホルム/メタノール=10/1)で精製して題記化合物を淡黄色油状物(0.27g, 定量的)として得た。

NMR (200MHz, CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 1.80-1.91 (4H, m), 2.70-2.96 (3H, m), 3.61 (3H, s), 4.18-4.25 (2H, m), 6.79 (1H, d, $J = 1.0$), 6.94 (1H, d, $J = 1.0$).

34b) 1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピペリジン

実施例34a)で得られた4-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル (0.27g)から実施例1と同様にして題記化合物を無色非晶形粉末(0.31g, 70%)として得た。

NMR (200MHz, CDCl_3) δ : 1.60-2.00 (4H, m), 2.70-2.94 (4H, m), 3.11-3.26 (1H, m), 3.52-3.61 (2H, m), 3.61 (3H, s), 3.93-4.00 (1H, m), 4.45-4.52 (1H, m), 6.79 (1H, d, $J = 1.2$), 6.92 (1H, d, $J = 1.4$), 7.58 (1H, dd, $J = 2.0$ and 8.8), 7.89-7.98 (4H, m), 8.48 (1H, s), 8.88 (1H, br).

元素分析値 $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%) : C, 58.08; H, 5.54; N, 9.24

実測値 (%) : C, 57.98; H, 5.64; N, 9.20

【0090】

実施例35

1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピペリジン

35a) 4-ヒドロキシ-4-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-2-イル)-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル

4,5-ジメチルイミダゾール(3.00g)、パラトルエンスルホン酸一水和物(1.50g)およびオルトギ酸トリエチル (60mL)の混合物を130℃で6時間かき混ぜた。炭酸ナトリウム(1.50g)を加えてから反応混合物を減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン(50mL)に溶解した。溶液を-40℃以下に冷却しながら n-ブチルリチウム溶液 (1.6Mヘキサン溶液、17mL, 27mmol) を加え、さらにBoc-ピペリドン(2.66g)のTHF溶液(20mL)を滴下して、滴下終了後-40℃以下で2時間かき混ぜた。反応液を室温まで加温後、0.1N塩酸(40mL)を加えて15分間かき混ぜた後、酢酸エチル(50mL)を加えて混合物を5分間かき混ぜた。有機層を分取し、飽和重曹水および飽和

食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラム（クロロホルム/メタノール=20/1から10/1）で精製して題記化合物を淡黄色油状物(2.93g, 21%)として得た。

NMR (200MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 1.71-1.78 (4H, m), 1.98-2.24 (2H, m), 2.13 (6H, s), 3.17-3.33 (2H, m), 3.89-3.96 (2H, m).

35b) 4-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-2-イル)-3,6-ジヒドロ-1(2H)-ピリジンカルボン酸 tert-ブチル

実施例35a)で得られた4-ヒドロキシ-4-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-2-イル)-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル(1.96g)およびジイソプロピルアミン(1.68g)のDMF溶液(100mL)に溶解し、0°Cに冷却しながら塩化メタンスルホン(1.52g)を加えて0°Cで2時間かき混ぜた。さらにジイソプロピルアミン(1.68g)および塩化メタンスルホン(1.52g)を加えて室温で16時間かき混ぜた。混合物を水で希釈し、1N水酸化ナトリウム水溶液を加えてpH9に調整し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラム（クロロホルム/メタノール=20/1から10/1）で精製して題記化合物を淡黄色油状物(1.3g, 70%)として得た。

NMR (200MHz, CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 2.16 (6H, s), 2.59 (2H, br), 3.58 (2H, t, $J = 5.7$), 4.02-4.06 (2H, m), 6.13 (1H, br).

35c) 4-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-2-イル)-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル

実施例35b)で得られた4-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.30g)と10%パラジウム炭素(50%含水、0.20g)をメタノール(30mL)に加えて5気圧の水素雰囲気下室温で10時間かき混ぜた。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧濃縮して題記化合物を無色非晶形粉末(1.18g, 90%)として得た。

NMR (200MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 1.53-1.74 (2H, m), 1.93-1.98 (2H, m), 2.13 (6H, m), 2.75-2.89 (3H, m), 4.14-4.20 (2H, m).

35d) 1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホンイル]プロパノイル}-4-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピペリジン

実施例35c)で得られた4-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-2-イル)-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル (0.24g)から実施例1と同様にして題記化合物を無色粉末(53mg, 13%)として得た。

NMR (200MHz, CDCl₃) δ : 1.52-2.10 (4H, m), 2.12 (6H, s), 2.63-2.74 (1H, m), 2.83-2.94 (3H, m), 3.08-3.20 (1H, m), 3.52-3.61 (2H, m), 3.87-3.94 (1H, m), 4.48-4.54 (1H, m), 7.58 (1H, dd, J = 2.0 and 8.8), 7.88-7.97 (4H, m), 8.48 (1H, s).

元素分析値 C₂₃H₂₆ClN₃O₃Sとして

計算値 (%) : C, 60.05 ; H, 5.70 ; N, 9.14

実測値 (%) : C, 59.82 ; H, 5.67 ; N, 9.08

【 0 0 9 1 】

実施例36

1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(1,4,5-トリメチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピペリジン

36a) 4-(1,4,5-トリメチル-1H-イミダゾール-2-イル)-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル

実施例35c)で得られた4-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-2-イル)-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル(0.24g)から実施例34aと同様にして題記化合物を褐色油状物(0.26g, 定量的)として得た。

NMR (200MHz, CDCl₃) δ : 1.46 (9H, s), 1.76-1.82 (4H, m), 2.09 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.70-2.90 (3H, m), 3.42 (3H, s), 4.18-4.25 (2H, m).

36b) 1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(1,4,5-トリメチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピペリジン

実施例36a)で得られた4-(1,4,5-トリメチル-1H-イミダゾール-2-イル)-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル(0.25g)から実施例1と同様にして題記化合物を無色非晶形粉末(0.16g, 38%)として得た。

NMR (200MHz, CDCl₃) δ : 1.60-2.05 (4H, m), 2.09 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.30-3.35 (5H, m), 3.41 (3H, s), 3.51-3.61 (2H, m), 3.90-3.97 (1H, m), 4.52-4.58 (1H, m), 7.58 (1H, dd, J = 1.8 and 8.8), 7.89-7.99 (4H, m), 8.49

(1H, s).

元素分析値 $C_{24}H_{28}ClN_3O_3S \cdot 0.7H_2O$ として

計算値 (%) : C, 59.24; H, 6.09; N, 8.63

実測値 (%) : C, 59.33; H, 6.13; N, 8.34

【0092】

実施例37

1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(1-エチル-4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピペリジン

37a) 4-(1-エチル-4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-2-イル)-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル

実施例35c)で得られた4-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-2-イル)-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル(0.24g)とヨウ化エチル(134mg)から実施例34a)と同様にして題記化合物を褐色油状物(0.27g, 定量的)として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.26 (3H, t, $J = 3.6$), 1.45 (9H, s), 1.70-2.22 (4H, m), 2.11 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.70-2.90 (3H, m), 3.81 (2H, q, $J = 7.0$), 4.18-4.25 (2H, m).

37b) 1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(1-エチル-4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピペリジン

実施例37a)で得られた4-(1-エチル-4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-2-イル)-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル(0.26g, 0.9mmol)から実施例1と同様にして題記化合物を無色非晶形粉末(0.15g, 36%)として得た。

NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.27 (3H, t, $J = 7.2$), 1.76-3.19 (9H, m), 2.10 (6H, s), 3.15-3.61 (2H, m), 3.85 (2H, q, $J = 7.2$), 3.51-3.61 (2H, m), 3.91-3.99 (1H, m), 4.54-4.61 (1H, m), 7.58 (1H, dd, $J = 2.0$ and 8.8), 7.94-7.99 (4H, m), 8.49 (1H, s).

元素分析値 $C_{25}H_{30}ClN_3O_3S \cdot 0.9H_2O \cdot 0.2C_4H_8O_2$ として

計算値 (%) : C, 59.38; H, 6.45; N, 8.05

実測値 (%) : C, 59.71; H, 6.72; N, 7.83

【0093】

実施例38

4-{(2-ヒドロキシエチル)[(2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)カルボニル]アミノ}-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル

38a) 4-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル

4-オキソ-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル (15.0 g)、2-アミノエタノール (14.0 mL)、酢酸 (6.6 mL) を1,2-ジクロロエタン (300 mL) に溶かし、室温下1時間攪拌した。そこへ、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (49.2 g) を加え室温下15時間攪拌した。反応液に1 N NaOH水溶液を加え水層のpHを12程度にした後、クロロホルム (100 mL) で抽出した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥した後、減圧下で溶媒を留去することにより、題記化合物を無色油状物 (18.0 g, 89%) として得た。

NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 1.17-1.37 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.88 (2H, t), 2.57-2.85 (5H, m), 3.66 (2H, t), 4.06 (2H, d).

38b) 4-{(2-ヒドロキシエチル)[(2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)カルボニル]アミノ}-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル

2-メチルイミダゾール-4-カルボン酸 (2.0 g) をアセトニトリル (150 mL) に懸濁し、HOBt · H₂O (3.7 g)、WSC塩酸塩 (4.6 g) を順次加え、室温下20分攪拌した。この反応液に、実施例38a)で得た4-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル (1, 4.7 g) 及びトリエチルアミン (8.0 mL) をアセトニトリル (50 mL) に溶かした溶液を加えて、室温下15時間攪拌した。アセトニトリルを減圧下で留去した後、残留物にクロロホルム (100 mL) と水 (100 mL) を加えた。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: エタノール = 5 : 1) で精製し、題記化合物を無色油状物 (1.0 g, 18%) として得た。

NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 1.47 (9H, s), 1.84 (4H, bs), 2.37 (2H, bs), 2.78 (2H, bs), 3.82 (4H, bs), 4.27 (3H, bs), 7.31 (1H, bs)

LC/MS: 353 (MH⁺).

38c) 4-(3-メチル-8-オキソ-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-イル

)-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル

実施例38b)で得た4-{(2-ヒドロキシエチル)[(2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)カルボニル]アミノ}-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル (940 mg) とトリエチルアミン (720 μ L) をTHF溶液 (30 mL) に溶かし、その溶液に氷冷下、メタンスルホン酸クロリド (240 μ L) を滴下し、室温下3時間攪拌した。反応液にクロロホルム (50 mL) と水 (50 mL) を加えた。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:エタノール=5:1) で精製し、題記化合物を白色固体 (390 mg, 44%) として得た。

NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 1.52-1.72 (4H, s), 2.41 (3H, s), 2.85 (2H, t), 3.57 (2H, t), 4.04 (2H, t), 4.23 (2H, bs), 4.73-4.81 (1H, m), 7.62 (1H, s).

LC/MS: 335 (MH^+).

38d) 7-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-3-メチル-6,7-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(5H)-オン

実施例38c)で得た4-(3-メチル-8-オキソ-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-イル)-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル (420 mg) に濃塩酸5 mLを加えて溶かした。この溶液にエタノール (50 mL) を加え、減圧下で溶媒を留去した。残留物に再びエタノールを加え、減圧下で溶媒を留去した。残留物にイソプロピルアルコールを加え、沈殿物を濾取した。沈殿物をイソプロピルアルコール、ジエチルエーテルで順次洗浄し、減圧下で乾燥させることで、3-メチル-7-(4-ピペリジニル)-6,7-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(5H)-オン・2塩酸塩を白色固体として得た。3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパン酸 (400 mg) をアセトニトリル (10 mL) に懸濁し、HOBt \cdot H_2O (310 mg)、WSC塩酸塩 (380 mg) を順次加え、室温下20分攪拌した。この反応液に、実施例38c)で得た3-メチル-7-(4-ピペリジニル)-6,7-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(5H)-オン2塩酸塩、DBU (330 mL) 及びトリエチルアミン (460 mL) をアセトニトリル (10 mL) に溶かした溶液を加えて、室温下15時間攪拌した。アセトニトリルを減圧下で留去した後、残留物にクロロホルム (50 mL) と水 (50 mL) を加えた。有機

層を硫酸マグネシウム上で乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：エタノール＝5：1）で精製し、酢酸エチル：エタノールから再結晶することにより題記化合物を白色結晶（320 mg, 48%）として得た。

NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.54-1.67 (11H, m), 1.72-1.85 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.61-2.79 (1H, m), 2.80-2.87 (1H, m), 2.94-3.05 (1H, m), 3.17-3.25 (1H, m), 3.45-3.55 (1H, m), 3.60-3.70 (3H, m), 4.67-4.72 (1H, m), 4.83-4.90 (1H, m), 7.58-7.63 (2H, m), 7.89-7.96 (4H, m), 8.48 (1H, d).

LC/MS: 515 (MH^+).

元素分析値 $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$ として

計算値 (%) : C, 58.30; H, 5.28; N, 10.88

実測値 (%) : C, 58.13; H, 5.15; N, 10.67

【0094】

実施例39

7-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-1-メチル-6,7-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(5H)-オン

39a) 4-{(2-ヒドロキシエチル)[(4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)カルボニル]アミノ}-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル

4-メチルイミダゾール-4-カルボン酸・塩酸塩 (G. Wellmann, W. Mendelson, B. Lam, E. L. Anderson, C. E. Berkoff, C. Ladd, Synthesis, 356 (1984))

(1.6 g) をアセトニトリル (100 mL) に懸濁し、 $\text{HOBt} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2.8 g)、WSC塩酸塩 (3.5 g) を順次加え、室温下20分攪拌した（反応液A）。別のフラスコに、4-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル (3.0 g)、N-トリメチルシリルアセトアミド (8.1 g) 及びトリエチルアミン (5.0 mL) をアセトニトリル (50 mL) に溶かし、室温下20分攪拌した（反応液B）。反応液Bを反応液Aに加え、室温下15時間攪拌した。アセトニトリルを減圧下で留去した後、残留物にクロロホルム (100 mL) と水 (100 mL) を加えた。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：エタノール＝5：1）で精製し、題

記化合物を無色油状物 (2.0 g, 59%) として得た。

NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 1.84 (4H, bs), 2.27 (3H, s), 2.77 (2H, bs), 3.68 (2H, bs), 3.79–3.82 (2H, m), 4.20–4.33 (3H, m), 7.32 (1H, s).

LC/MS: 353 (MH^+).

39b) 4-(1-メチル-8-オキソ-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-イル)-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル

実施例39a)で得られた4-{(2-ヒドロキシエチル)[(4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)カルボニル]アミノ}-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチルから実施例38c)と同様にして題記化合物 (560 mg, 30%) を白色固体として得た。

NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 1.55–1.71 (4H, m), 2.54 (3H, s), 2.84 (2H, t), 3.55 (2H, t), 4.13 (2H, t), 4.22 (2H, bs), 4.74–4.83 (1H, m), 7.39 (1H, s).

LC/MS: 335 (MH^+).

39c) 7-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-1-メチル-6,7-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(5H)-オン

実施例39b)で得られた4-(1-メチル-8-オキソ-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-イル)-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチルから実施例38d)と同様にして題記化合物 (475 mg, 46%) を白色結晶 (結晶化溶媒: エタノール/酢酸エチル) として得た。

NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.52–1.80 (6H, m), 2.54 (3H, s), 2.57–3.26 (3H, m), 3.43–3.68 (3H, m), 3.97 (1H, d), 4.14 (1H, t), 4.69 (1H, d), 4.81–4.93 (1H, m), 7.41 (1H, s), 7.61 (1H, dd), 7.89–7.98 (4H, m), 8.49 (1H, s).

LC/MS: 515 (MH^+).

元素分析値 $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S} \cdot 0.2\text{EtOAc}$ として

計算値 (%): C, 58.18; H, 5.41; N, 10.52

実測値 (%): C, 58.01; H, 5.19; N, 10.39

【 0 0 9 5 】

実施例40

7-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-1-エチル-6,7-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(5H)-オン

40a) 4-{(2-ヒドロキシエチル)[(4-エチル-1H-イミダゾール-5-イル)カルボニル]アミノ}-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル

4-エチルイミダゾール-4-カルボン酸エチル (2.3 g) を8 N 塩酸 (50 mL) に溶かし、100℃で15時間加熱した。減圧下で溶媒を留去することにより4-エチルイミダゾール-4-カルボン酸・塩酸塩を褐色固体として得た。この褐色固体を用いて実施例39a)と同様にして題記化合物を褐色油状物 (2.5 g, 46%) として得た。

NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 1.14-1.29 (3H, m), 1.46 (9H, s), 1.83 (4H, bs), 2.73-3.02 (4H, m), 3.60-3.81 (4H, m), 4.08-4.39 (3H, m), 7.32 (1H, s).

LC/MS : 367 (MH⁺).

40b) 4-(1-エチル-8-オキソ-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-イル)-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル

実施例40a)で得られた4-{(2-ヒドロキシエチル)[(4-エチル-1H-イミダゾール-5-イル)カルボニル]アミノ}-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチルから実施例38c)と同様にして題記化合物 (1.5 g, 62%) を褐色油状物として得た。

NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 1.28 (3H, t), 1.46 (9H, s), 1.53-1.75 (4H, m), 2.84 (2H, t), 2.97 (2H, q), 3.52-3.58 (2H, m), 4.11-4.29 (4H, m), 4.73-4.85 (1H, m), 7.42 (1H, s).

LC/MS : 349 (MH⁺).

40c) 7-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-1-エチル-6,7-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(5H)-オン

実施例40b)で得られた4-(1-エチル-8-オキソ-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-イル)-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチルから実施例38d)と同様にして題記化合物 (1.3 g, 57%) を白色結晶 (結晶化溶媒: 酢酸エチル/ジエチルエーテル) として得た。

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.28 (3H, t), 1.49-1.66 (2H, m), 1.69-1.85 (2H,

m), 2.59-2.68 (1H, m), 2.77-2.92 (1H, m), 2.93-3.03 (3H, m), 3.14-3.24 (1H, m), 3.45-3.55 (3H, m), 3.59-3.69 (1H, m), 3.97 (1H, d), 4.10-4.15 (2H, m), 4.74 (1H, d), 4.80-4.90 (1H, m), 7.41 (1H, s), 7.59 (1H, dd), 7.89-7.93 (4H, m), 8.47 (1H, s).

LC/MS: 529 (MH⁺).

元素分析値 C₂₆H₂₉ClN₄O₄S · 0.5H₂O · 0.1EtOAcとして

計算値 (%): C, 57.98; H, 5.68; N, 10.25

実測値 (%): C, 58.25; H, 5.64; N, 9.98

【0096】

実施例41

7-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-1-エチル-3-メチル-6,7-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(5H)-オン

41a) 4-エチル-2-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸

4-エチル-2-メチル-1H-イミダゾール-5-カルバルデヒド (10 g) 及びリン酸二水素ナトリウム (26 g) をtert-ブタノール:水:2-メチル-2-ブテン=5:4:1の混合溶液 (200 mL) に懸濁し、そこへ亜塩素酸ナトリウム (35 g) をゆっくりと加えた後、室温下5時間攪拌した。減圧下でtert-ブタノールを留去した後、pHが3程度になるまで1N塩酸を加えた。生成した沈殿物を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧下で乾燥させることにより、題記化合物を淡黄色固体 (2.8 g, 25%) として得た。

NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.17 (3H, t), 2.32 (3H, s), 2.56 (2H, q).

41b) 4-[[(4-エチル-2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)カルボニル] (2-ヒドロキシエチル) アミノ]-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル

実施例41a) で得られた4-エチル-2-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸から実施例39a) と同様にして題記化合物を黄色油状物 (3.3 g, 57%) として得た。

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.24 (3H, t), 1.46 (9H, s), 1.67-1.87 (4H, m), 2.24 (3H, m), 2.61 (2H, q), 2.76-2.83 (4H, m), 3.64 (2H, t), 3.79-3.81 (2H, m).

LC/MS: 381 (MH⁺).

41c) 4-(1-エチル-3-メチル-8-オキソ-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-イル)-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル

実施例41b)で得られた4-[[(4-エチル-2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)カルボニル] (2-ヒドロキシエチル)アミノ]-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチルから実施例38a)と同様にして題記化合物 (1.1 g, 35%) を黄色油状物として得た。

NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 1.31 (3H, t), 1.47 (9H, s), 1.67-1.75 (4H, m), 2.52 (3H, s), 2.67 (2H, q), 2.84 (2H, t), 3.50-3.56 (2H, m), 3.91-4.02 (2H, m), 4.21-4.27 (2H, m), 4.72-4.84 (1H, m).

LC/MS: 363 (MH⁺).

41d) 7-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-1-エチル-3-メチル-6,7-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(5H)-オン

実施例41c)で得られた4-(1-エチル-3-メチル-8-オキソ-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-イル)-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチルから実施例38d)と同様にして題記化合物 (740 mg, 45%) を白色結晶 (結晶化溶媒: 酢酸エチル/エタノール) として得た。

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.31 (3H, t), 1.50-1.84 (4H, m), 2.51 (3H, s), 2.60-2.70 (3H, m), 2.77-2.87 (1H, m), 2.93-3.04 (1H, m), 3.19 (1H, t), 3.45-3.55 (3H, m), 3.59-3.69 (1H, m), 3.96-4.00 (3H, m), 4.69 (1H, d), 4.85 (1H, tt), 7.59 (1H, dd), 7.89-7.96 (4H, m), 8.48 (1H, d).

LC/MS 543: (MH⁺).

元素分析値 C₂₇H₃₁ClN₄O₄S · 0.1EtOAcとして

計算値 (%): C, 59.63; H, 5.81; N, 10.15

実測値 (%): C, 59.34; H, 5.61; N, 10.16

【0097】

実施例42

2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-5-エチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

42a) 4-[(2-エチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]アミノ}-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル

2-エチル-4-ホルミルイミダゾール (5.0 g)、4-アミノ-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル (8.9 g) 及び酢酸 (1.0 mL) を1,2-ジクロロエタン (100 mL) に溶かし、室温下、1時間攪拌した。その溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (17 g) を加え、室温下で15時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 mL) を加えた。有機層を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥させた後、減圧下で溶媒を留去した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:エタノール=10:1) で精製し、題記化合物を黄色油状物 (10 g, 81%) として得た。

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.19-1.31 (5H, m), 1.46 (9H, s), 1.46-1.84 (2H, m), 2.67-2.81 (4H, m), 3.75 (2H, s), 4.04-4.09 (3H, m), 6.73 (1H, s).

LC/MS: 309 (MH⁺).

42b) 4-(5-エチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル

実施例42a)で得られた4-[(2-エチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]アミノ-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル (10 g) 及びDBU (5.8 mL) をジクロロメタン (100 mL) に溶かし、その溶液にN,N'-カルボニルジイミダゾール (5.8 g) を加え、室温下で5時間攪拌した。反応液に水 (100 mL) を加え、有機層を分離した後、硫酸マグネシウム上で乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:エタノール=5:1) で精製し、題記化合物を無色油状物 (4.8 g, 44%) として得た。

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.35 (3H, t), 1.40-1.49 (11H, m), 1.64 (2H, qd), 1.85 (2H, d), 2.83 (2H, t), 3.02 (2H, t), 4.04-4.15 (1H, m), 4.30 (2H, m), 6.72 (1H, t).

LC/MS: 335 (MH⁺).

42c) 2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-5-エチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

実施例42b)で得られた4-(5-エチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチルから実施例38d)と同様にして題記化合物 (1.7 g, 47%) を白色結晶 (結晶化溶媒:エタノール/酢酸エチ

ル)として得た。

NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.35 (3H, t), 1.58–1.75 (2H, m), 1.87–1.99 (2H, m), 2.63 (1H, t), 2.82–2.93 (2H, m), 3.00 (2H, q), 3.19 (1H, t), 3.47–3.65 (1H, m), 3.99 (1H, d), 4.08–4.22 (1H, m), 4.25 (2H, s), 4.72 (1H, d), 6.72 (1H, t), 7.59 (1H, dd), 7.89–7.26 (4H, m), 8.48 (1H, s).

LC/MS: 515 (MH^+).

元素分析値 $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S} \cdot 0.5\text{EtOAc}$ として

計算値 (%): C, 58.00; H, 5.59; N, 10.02

実測値 (%): C, 57.83; H, 5.32; N, 10.25

【0098】

実施例43

2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-5-エチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

43a) 4-メチル-4-[(2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]アミノ-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル

2-メチル-4-ホルミルイミダゾール (670 mg) 及び4-アミノ-4-メチル-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル (国際公開第01/40217号パンフレット) (1.3 g) を用い実施例42a)と同様にして題記化合物 (230 mg, 12%) を無色油状物として得た。

NMR (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.18 (3H, s), 1.45 (9H, s), 1.48–1.57 (4H, m), 2.39 (3H, s), 3.36–3.49 (4H, m), 3.66 (2H, s), 6.75 (1H, s).

43b) 4-メチル-4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル

実施例43a)で得られた4-メチル-4-[(2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]アミノ-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチルから実施例42b)と同様にして題記化合物 (170 mg, 68%) を黄色油状物として得た。

NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.44 (3H, s), 1.46 (9H, s), 1.67–1.80 (2H, m), 2.04 (2H, bs), 2.59 (3H, s), 3.32–3.41 (2H, m), 3.55–3.60 (2H, m), 4.34 (2H, s), 6.66 (1H, s).

LC/MS: 335 (MH⁺).

43c) 2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-メチル-4-ピペリジニル)-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン 塩酸塩

実施例43b)で得られた4-メチル-4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチルから実施例38d)と同様にして2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-メチル-4-ピペリジニル)-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オンを無色油状物として得た。この油状物を酢酸エチル (2 mL) に溶かし、塩化水素の酢酸エチル溶液 (4N, 200 μ L) を加え室温下10分攪拌した。沈殿物を濾取し、酢酸エチル、ジエチルエーテルで順次洗浄した後、減圧下で乾燥させることで題記化合物 (153 mg, 51%) を白色固体として得た。

NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 1.54 (3H, s), 1.75-2.02 (2H, m), 2.17-2.25 (1H, m), 2.47-2.55 (1H, m), 2.85-2.92 (2H, m), 2.96 (3H, s), 3.46-3.63 (6H, m), 4.65 (2H, s), 7.22 (1H, s), 7.57-7.62 (1H, m), 7.88-7.98 (4H, m), 8.48 (1H, s).

LC/MS: 515 (MH⁺)

元素分析値 C₂₅H₂₇ClN₄O₄S · HClとして

計算値 (%): C, 51.90; H, 5.40; N, 9.68

実測値 (%): C, 52.16; H, 5.55; N, 9.81

【0099】

実施例44

2-(1-{3-[(4-ブロモフェニル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

3-[(4-ブロモフェニル)スルホニル]プロパン酸 (国際公開第98/05635号パンフレット) (1.1 g) 及び実施例69b)で得られた5-メチル-2-(4-ピペリジニル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール (1.0 g) から実施例38d)と同様にして題記化合物を白色結晶 (結晶化溶媒: クロロホルム/ジエチルエーテル, 720 mg, 39%) として得た。

NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.56–1.77 (2H, m), 1.88–2.05 (2H, m), 2.61 (3H, s), 2.66–2.70 (1H, m), 2.76–2.99 (2H, m), 3.15–3.25 (1H, m), 3.38–3.59 (2H, m), 3.98 (1H, d), 4.18 (1H, m), 4.27 (2H, s), 4.73 (1H, d), 6.71 (1H, t), 7.71–7.80 (4H, m).

LC/MS: 495 (MH^+)

元素分析値 $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{BrN}_4\text{O}_4\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 46.79; H, 4.91; N, 10.91

実測値 (%): C, 47.09; H, 4.77; N, 11.03

【0100】

実施例45

6-(4-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-1-ピペリジニル)-2-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]イミダゾール-5-オン

45a) 2-ホルミル-4-メチルイミダゾール

4-メチルイミダゾールから文献 (N. J. Curtis, R. S. Brown, Journal of Organic Chemistry, 45, 4038 (1980)) に従って合成した (99%)。

NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.23 (3H, s), 6.81 (1H, s), 9.51 (1H, s).

45b) 4-{[(4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル]アミノ}-1-ピペリジニカルボン酸tert-ブチル

実施例45a)で得られた2-ホルミル-4-メチルイミダゾール (3.4 g) 及び4-アミノ-1-ピペリジニカルボン酸tert-ブチル (7, 6.3 g) から実施例42a)と同様にして題記化合物を黄色油状物 (6.3 g, 68%) として得た。

NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.16–1.29 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.84 (2H, d), 2.22 (3H, s), 2.59–2.66 (1H, m), 2.76 (2H, t), 3.89 (2H, s), 4.00 (2H, s), 6.63 (1H, s).

45c) 4-(2-メチル-5-オキソ-5H-イミダゾ[1,5-a]イミダゾール-6(7H)-イル)-1-ピペリジニカルボン酸tert-ブチル

実施例45b)で得られた4-{[(4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル]アミノ}-1-ピペリジニカルボン酸tert-ブチルから実施例42b)と同様にして題記化合物 (1.2 g, 46%) を黄色油状物として得た。

NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 1.56–1.70 (2H, m), 1.85 (2H, d), 2.28 (3H, s), 2.82 (2H, t), 4.10–4.24 (3H, m), 4.27 (2H, s), 7.00 (1H, s).

45d) 6-(4-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-1-ピペリジニル)-2-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]イミダゾール-5-オン

実施例45c)で得られた4-(2-メチル-5-オキソ-5H-イミダゾ[1,5-a]イミダゾール-6(7H)-イル)-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチルから実施例38b)と同様にして題記化合物を白色結晶(結晶化溶媒: 酢酸エチル/エタノール, 950 mg, 51%)として得た。

NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.53–1.75 (2H, m), 1.88–2.01 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.62 (1H, t), 2.81–3.02 (2H, m), 3.18 (1H, t), 3.47–3.64 (2H, m), 3.99 (1H, d), 4.18–4.27 (3H, m), 4.71 (1H, d), 7.01 (1H, d), 7.59 (1H, dd), 7.89–7.96 (4H, m), 8.47 (1H, d).

LC/MS: 501 (MH^+).

元素分析値 $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_4\text{SCl} \cdot 0.1\text{EtOAc}$ として

計算値(%): C, 57.48; H, 5.10; N, 10.99

実測値(%): C, 57.19; H, 5.17; N, 11.01

【0101】

実施例46

6-(4-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-1-ピペリジニル)-2-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]イミダゾール-5-オン

46a) 4-ヒドロキシ-4-(7-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-6-イル)-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル

アルゴン雰囲気下、ビス(トリメチルシリル)アミドリチウムのヘキサン溶液 (1.0 M, 13 mL) を THF (10 mL) で希釈した後、 -60°C に冷却した。この溶液に、5,6-ジヒドロ-7H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-7-オン (C. Christine, K. Ikhiri, A. Ahond, A. A. Mourabit, C. Poupat, P. Potier, Tetrahedron, 56, 1837 (2000)) (1.0 g) の THF 溶液 (50 mL) を -60°C で滴下し、その温度で2時間攪拌した。続いて、無水塩化セリウム (3.0 g) の THF 懸濁液 (20 mL) を -60°C で加え

た後、4-オキソ-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル (1.4 g) のTHF溶液 (20 mL) を滴下し同温度で3時間攪拌した。-60℃で飽和塩化アンモニウム水溶液 (50 mL) を加え、室温に戻した後、クロロホルム (50 mL) で抽出した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、題記化合物を白色固体 (1.2 g, 52%) として得た。

NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 1.48-1.71 (2H, m), 3.15 (2H, bs), 3.37 (1H, dd), 3.69-3.92 (4H, m), 4.24 (1H, dd), 4.48 (1H, dd), 7.60 (1H, s), 7.74 (1H, s).

LC/MS : 322 (MH^+).

46b) 6-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-5,6-ジヒドロ-7H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-7-オン 塩酸塩

実施例46a)で得られた4-ヒドロキシ-4-(7-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-6-イル)-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル (480 mg) を濃塩酸 (10 mL) に溶かし、100℃で15時間加熱した。室温に冷却し、減圧下で溶媒を留去した後、残留物をメタノール：水 = 1 : 1 混合溶媒 (10 mL) に溶かし10% Pd/C (50 mg) を加え、水素雰囲気下で3時間攪拌した。反応液をセライトを用い濾去した後、濾液を減圧下で濃縮し、6-(4-ピペリジニル)-5,6-ジヒドロ-7H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-7-オン・2塩酸塩を褐色固体として得た。本化合物と実施例38a)で得られた4-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチルから実施例43c)と同様にして題記化合物を白色固体 (300 mg, 34%) として得た。

NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.17-1.55 (3H, m), 1.78-1.97 (1H, m), 2.29-2.55 (2H, m), 2.73-3.03 (3H, m), 3.41-3.57 (3H, m), 3.88 (1H, bs), 4.53 (1H, bs), 4.71 (1H, bs), 4.95 (1H, bs), 7.58 (1H, dd), 7.86-7.99 (5H, m), 8.47 (1H, s), 9.66 (1H, s).

LC/MS : 486 (MH^+)

元素分析値 $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4\text{SCl}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%) : C, 54.24 ; H, 4.93 ; N, 7.91

実測値 (%) : C, 54.37; H, 4.93; N, 7.86

【0102】

実施例47

6-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ヒドロキシ-4-ピペリジニル)-1-メチル-5,6-ジヒドロ-7H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-7-オン

47a) 1-メチル-5,6-ジヒドロ-7H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-7-オン

4-メチル-1H-イミダゾール-5-カルバルデヒドから文献記載の方法 (C. Christine, K. Ikhiri, A. Ahond, A. A. Mourabit, C. Poupat, P. Potier, Tetrahedron, 56, 1837 (2000)) に従って合成した (8.5%)。

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 2.44 (3H, s), 3.19 (2H, t), 4.31 (2H, t), 7.58 (1H, s).

47b) 4-ヒドロキシ-4-(1-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-6-イル)-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル

実施例47a)で得られた1-メチル-5,6-ジヒドロ-7H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-7-オン (500 mg) から実施例46a)と同様にして題記化合物 (35b)を白色固体 (790 mg, 64%) として得た。

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.45 (9H, s), 1.48-1.76 (4H, m), 3.15-3.21 (2H, m), 3.82-3.95 (2H, m), 4.09 (1H, dd), 4.39 (1H, dd), 7.60 (1H, s).

LC/MS : 336 (MH⁺).

47c) 6-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ヒドロキシ-4-ピペリジニル)-1-メチル-5,6-ジヒドロ-7H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-7-オン

実施例47b)で得られた4-ヒドロキシ-4-(1-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-6-イル)-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチルから実施例38a)同様にして題記化合物を白色結晶 (結晶化溶媒: 酢酸エチル/エタノール/ジエチルエーテル, 170 mg, 50%) として得た。

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.46-1.89 (2H, m), 2.44 (3H, s), 2.83-3.06 (3H, m), 3.32-3.73 (6H, m), 3.97-4.12 (2H, m), 4.39 (2H, dd), 7.58-7.61 (2H, m), 7.88-7.98 (4H, m), 8.48 (1H, m).

LC/MS: 516 (MH⁺).

元素分析値 C₂₅H₂₆N₃O₅SCl · 0.6H₂Oとして

計算値 (%) : C, 57.00; H, 5.20; N, 7.98

実測値 (%) : C, 56.79; H, 5.28; N, 7.83

【0103】

実施例48

6-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-1-メチル-5,6-ジヒドロ-7H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-7-オン 塩酸塩

実施例47b)で得られた4-ヒドロキシ-4-(1-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-6-イル)-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチルから実施例46b)と同様にして題記化合物を白色固体 (411 mg, 38%) として得た。

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.31-1.40 (1H, m), 1.51-1.56 (1H, m), 1.80-1.98 (1H, m), 2.28 (1H, bs), 2.50 (1H, t), 2.62 (3H, s), 2.75-3.09 (3H, m), 3.25-3.31 (1H, m), 3.44-3.60 (2H, m), 3.88-3.89 (1H, m), 4.52-4.57 (2H, m), 4.78-4.87 (1H, m), 7.59 (1H, d), 7.88-7.97 (4H, m), 8.47 (1H, s), 9.54-9.58 (1H, m).

元素分析値 C₂₅H₂₇N₃O₄SCl₂ · 1.5H₂Oとして

計算値 (%) : C, 53.29; H, 5.37; N, 7.46

実測値 (%) : C, 53.08; H, 5.31; N, 7.65

【0104】

実施例49

6-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-7-オール

実施例46b)で得られた6-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-5,6-ジヒドロ-7H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-7-オン・塩酸塩 (200 mg) のジクロロエタン溶液 (3 mL) に酢酸 (2 mL) 及びシアノトリヒドロホウ酸ナトリウム (390 mg) を順次加え、室温下2時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL) を加え、酢酸エチル (30 mL) で抽出した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残留物

を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：エタノール＝5：1）で精製し、酢酸エチル/エタノールから再結晶することにより、題記化合物を白色結晶（45 mg, 24%）として得た。

NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.12–1.38 (2H, m), 1.57–2.20 (5H, m), 2.48–2.60 (1H, m), 2.66–2.68 (1H, m), 2.83–2.89 (1H, m), 2.98–3.18 (1H, m), 3.54–3.64 (2H, m), 3.84–3.85 (1H, m), 4.06–4.24 (1H, m), 4.53–4.57 (1H, m), 4.98–4.99 (1H, m), 6.82 (1H, bs), 7.38 (1H, bs), 7.56–7.60 (1H, m), 7.88–7.95 (4H, m), 8.46 (1H, s).

元素分析値 $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_4\text{SCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O} \cdot 0.1\text{EtOAc}$ として

計算値 (%) : C, 57.94 ; H, 5.54 ; N, 8.31

実測値 (%) : C, 58.04 ; H, 5.53 ; N, 8.04

【0105】

実施例50

N-{1-(3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド

50a) 1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジンアミン

4-アミノピペリジン(26 g)とベンズアルデヒド(27 ml)から Synthetic Communications, 22, 1357–2360(1992)に記載の方法に準じて、N-フェニルメチリデン-4-ピペリジニルアミン(49 g, 定量的)を合成し、精製することなく次の反応に用いた。

3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸(2.4 g)、N-フェニルメチリデン-4-ピペリジニルアミン(1.5 g)とHOBt(1.3 g)のジクロロメタン(50 mL)溶液へWSC(1.7 g)を加え、室温で16時間攪拌した。反応液に1N HCl(30 mL)水溶液を加え、室温で8時間攪拌した。反応液を炭酸カリウム水溶液でアルカリ性にした後、クロロホルムで抽出、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物を塩基性シリカゲルカラムで精製して題記化合物を油状物(2.0 g, 59%)として得た。

NMR (200MHz, CDCl_3) δ : 1.59-1.70 (4H, m), 1.77-1.92 (2H, m), 2.62-2.75 (1H, m), 2.84-3.02 (2H, m), 3.06-3.25 (2H, m), 3.48-3.60 (2H, m), 3.76-3.84 (1H, m), 4.32-4.40 (1H, m), 7.59 (1H, dd, $J = 8.8, 1.8$), 7.93-7.98 (4H, m), 8.48 (1H, s).

50b) N-{1-(3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド

実施例50a)で得られた1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジンアミン(0.29 g)、イミダゾール-4-カルボン酸(0.08 g)とHOBt(0.13 g)のジクロロメタン(30 mL)溶液へWSC(0.16 g)を加え、室温で16時間撹拌した。反応液を炭酸カリウム水溶液でアルカリ性にした後、クロロホルムで抽出、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物を塩基性シリカゲルカラムで精製して題記化合物を白色不定形結晶(47 mg, 13%)として得た。

NMR (300MHz, CDCl_3) δ : 1.13-1.45 (2H, m), 1.92-2.08 (2H, m), 2.74 (1H, t, $J = 11.7$), 2.82-2.89 (2H, m), 3.15 (1H, t, $J = 11.7$), 3.52-3.57 (2H, m), 3.78-3.82 (1H, m), 4.10-4.13 (1H, m), 4.36-4.41 (1H, m), 7.17-7.20 (1H, br), 7.56-7.59 (3H, m), 7.86-7.94 (4H, m), 8.45 (1H, s).

【0106】

実施例51

1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-N-(1H-イミダゾール-4-イル)メチル-4-ピペリジンアミン

実施例50a)で得られた1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジンアミン(2.0 g)、1-トリチルイミダゾール-4-カルボキシアルデヒド(1.8 g)と酢酸(0.3mL)の1,2-ジクロロエタン(30 mL)溶液へ $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1.3 g)を加え、室温で3時間撹拌した。反応液を炭酸カリウム水溶液でアルカリ性にした後、クロロホルムで抽出、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物を塩基性シリカゲルカラムで精製して1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-N-(1-トリチルイミダゾール-4-イルメチル)-

4-ピペリジンアミン(3.0g, 84%)を得た。この中間体(0.5 g)を、メタノール(10 mL)および1N 塩酸(5 mL)に溶解し、90℃で3時間、攪拌した。反応液を炭酸カリウム水溶液でアルカリ性にした後、クロロホルムで抽出、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物を塩基性シリカゲルカラムで精製して題記化合物を白色不定形結晶(62 mg, 19%)として得た。

NMR (300MHz, CDCl₃) δ : 1.15-1.29 (2H, m), 1.79-1.93 (2H, m), 2.62-2.86 (4H, m), 2.97-3.09 (1H, m), 3.48-3.56 (2H, m), 3.63-3.75 (3H, m), 4.24-4.31 (1H, m), 6.85 (1H, s), 7.52-7.57 (2H, m), 7.87-7.93 (4H, m), 8.43 (1H, s).

【0107】

実施例52

1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-N-[(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-4-ピペリジンアミン

52a) 1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-N-(2-メチル-1-トリチルイミダゾール-4-イル)メチル-4-ピペリジンアミン

実施例50a)で得られた1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジンアミン(4.0 g)、2-メチル-1-トリチルイミダゾール-4-カルボキシアルデヒド(3.7 g)から実施例51と同様にして題記化合物を白色不定形結晶(1.9g, 24%)として得た。

NMR (200MHz, CDCl₃) δ : 1.21-1.28 (2H, m), 1.61 (3H, s), 1.81-2.03 (2H, m), 2.61-2.88 (4H, m), 2.98-3.11 (1H, m), 3.47-3.57 (2H, m), 3.63 (2H, s), 3.75-3.81 (1H, m), 4.28-4.34 (1H, m), 6.57 (1H, s), 7.10-7.31 (15H, m), 7.33-7.60 (1H, m), 7.91-7.96 (4H, m), 8.46 (1H, s).

52b) 1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-N-[(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-4-ピペリジンアミン

実施例52a)で得られた1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-N-(2-メチル-1-トリチルイミダゾール-4-イル)メチル-4-ピペリジンアミン(0.4 g)から実施例51と同様にして題記化合物を白色不定形結晶(0.23 g, 87%)として得た。

NMR (200MHz, CDCl_3) δ : 1.19-1.31 (2H, m), 1.83-1.96 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.68-2.91 (4H, m), 3.00-3.13 (1H, m), 3.51-3.60 (2H, m), 3.72-3.82 (3H, m), 4.28-4.34 (1H, m), 6.74 (1H, s), 7.61 (1H, dd, $J = 8.2, 1.8$), 7.87-7.97 (4H, m), 8.47 (1H, m).

【0108】

実施例53

1- $\{3-[(6\text{-クロロ-2-ナフチル})\text{スルホニル}]\text{プロパノイル}\}-N-[(4\text{-メチル-1H-イミダゾール-5-イル})\text{メチル}]-4\text{-ピペリジンアミン}$

53a) 1- $\{3-[(6\text{-クロロ-2-ナフチル})\text{スルホニル}]\text{プロパノイル}\}-N-(4\text{-メチル-1-トリチルイミダゾール-5-イル})\text{メチル}-4\text{-ピペリジンアミン}$

実施例50a)で得られた1- $\{3-[(6\text{-クロロ-2-ナフチル})\text{スルホニル}]\text{プロパノイル}\}-4\text{-ピペリジンアミン}$ (2.0 g)、4-メチル-1-トリチルイミダゾール-4-カルボキシアルデヒド (1.9 g) から実施例51と同様にして題記化合物を白色不定形結晶 (2.2g, 59%) として得た。

NMR (200MHz, CDCl_3) δ : 1.21-1.29 (2H, m), 1.39 (3H, s), 1.78-1.98 (2H, m), 2.66-2.89 (4H, m), 2.97-3.14 (1H, m), 3.49-3.57 (2H, m), 3.65 (2H, s), 3.71-3.80 (1H, m), 4.26-4.32 (1H, m), 7.11-7.32 (16H, m), 7.54-7.59 (1H, m), 7.91-7.95 (4H, m), 8.46 (1H, s).

53b) 1- $\{3-[(6\text{-クロロ-2-ナフチル})\text{スルホニル}]\text{プロパノイル}\}-N-[(4\text{-メチル-1H-イミダゾール-5-イル})\text{メチル}]-4\text{-ピペリジンアミン}$

実施例53a)で得られた1- $\{3-[(6\text{-クロロ-2-ナフチル})\text{スルホニル}]\text{プロパノイル}\}-N-(4\text{-メチル-1-トリチルイミダゾール-5-イル})\text{メチル}-4\text{-ピペリジンアミン}$ (0.7 g) から実施例51と同様にして題記化合物を白色不定形結晶 (0.20 g, 76%) として得た。

NMR (200MHz, CDCl_3) δ : 1.20-1.30 (2H, m), 1.78-1.98 (2H, m), 2.15 (3H, s), 2.65-2.87 (4H, m), 2.95-3.12 (1H, m), 3.45-3.58 (2H, m), 3.67-3.78 (3H, m), 4.23-4.30 (1H, m), 5.01-5.68 (1H, br), 7.36-7.41 (1H, m), 7.54 (1H, dd), 7.88-7.93 (4H, m), 8.44 (1H, s).

【0109】

実施例54

1-(3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル)-N-(1H-イミダゾール-2-イル)メチル-4-ピペリジンアミン

実施例50a)で得られた1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジンアミン(0.5 g)、イミダゾール-2-カルボキシアルデヒド(0.13 g)から実施例51と同様にして題記化合物を白色不定形結晶(0.54 g, 90%)として得た。

NMR (200MHz, CDCl₃) δ : 1.02-1.48 (2H, m), 1.80-2.03 (2H, m), 2.69-3.06 (5H, m), 3.53-3.60 (2H, m), 3.75-3.96 (3H, m), 4.29-4.43 (1H, m), 7.02 (1H, s), 7.04 (1H, s), 7.51(1H, dd), 7.93-7.98 (4H, m), 8.49(1H, s).

【0110】

実施例55

N-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-N-(1H-イミダゾール-4-イル)メチルアセトアミド

実施例51で得られた1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-N-(1H-イミダゾール-4-イル)メチル-4-ピペリジンアミン(0.6 g)、トリエチルアミン(0.24 mL)のジクロロメタン(30 mL)溶液へ氷冷下、アセチルクロライド(0.068 mL)を加え、室温で16時間攪拌した。溶媒を留去後、残留物にTFA(5 mL)加え、反応液を室温で1時間攪拌した。溶媒を留去後、残留物を炭酸カリウム水溶液でアルカリ性にした後、クロロホルムで抽出、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物を塩基性シリカゲルカラムで精製して題記化合物を淡黄色不定形結晶(68 mg, 16%)として得た。

NMR (200MHz, CDCl₃) δ : 1.52-1.84 (4H, m), 2.15 (3H, d), 2.44-2.60 (1H, m), 2.79-3.10 (3H, m), 3.49-3.56 (2H, m), 3.58-4.07 (2H, m), 4.32-4.37 (2H, m), 4.49-4.63 (1H, m), 6.79-6.89 (1H, m), 7.47-7.59 (2H, m), 7.89-7.95 (4H, m), 8.43-8.46 (1H, m).

【0111】

実施例56

N-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-N

-(1H-イミダゾール-4-イル)メチルメタンスルホンアミド

実施例51で得られた1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-N-(1H-イミダゾール-4-イル)メチル-4-ピペリジンアミン(0.6 g)、トリエチルアミン(0.24 mL)のジクロロメタン(30 mL)溶液へ氷冷下、メタンスルホンクロライド(0.074 mL)を加え、室温で16時間攪拌した。溶媒を留去後、残留物にTFA (5 mL)加え、反応液を室温で1時間攪拌した。溶媒を留去後、残留物を炭酸カリウム水溶液でアルカリ性にした後、クロロホルムで抽出、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物を塩基性シリカゲルカラムで精製して題記化合物を淡黄色不定形結晶(90 mg, 19%)として得た。

NMR (200MHz, CDCl₃) δ : 1.58-1.87 (4H, m), 2.17 (3H, s), 2.30-2.48 (1H, m), 2.64-3.09 (3H, m), 3.47-3.63 (2H, m), 3.72-3.94 (2H, m), 4.21-4.39 (2H, m), 4.51-4.57 (1H, m), 6.97 (1H, s), 7.51-7.55 (2H, m), 7.82-7.92 (4H, m), 8.42 (1H, s).

【0112】

実施例57

1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-N-エチル-N-((2-メチル1H-イミダゾール-4-イル)メチル)-4-ピペリジンアミン

実施例52a)で得られた1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-N-(2-メチル-1-トリチルイミダゾール-4-イル)メチル-4-ピペリジンアミン(0.5 g)、アセトアルデヒド(0.05 mL)から実施例51と同様にして題記化合物を淡黄色不定形結晶 (0.23 g, 65%)として得た。

NMR (200MHz, CDCl₃) δ : 1.03 (3H, t), 1.32-1.46 (2H, m), 1.72-1.86 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.46-2.58 (3H, m), 2.69-3.02 (4H, m), 3.52-3.60 (4H, m), 3.81-3.88 (1H, m), 4.49-4.56 (1H, m), 6.72 (1H, s), 7.29 (1H, d), 7.58 (1H, dd), 7.92-7.97 (4H, m), 8.47 (1H, s).

【0113】

実施例58

N-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-N-(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチルアセトアミド

実施例52a)で得られた1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-N-(2-メチル-1-トリチルイミダゾール-4-イル)メチル-4-ピペリジンアミン(0.5 g)、アセチルクロライド(0.06 mL)から実施例55と同様にして題記化合物を淡黄色不定形結晶(0.11 g, 31%)として得た。

NMR (200MHz, CDCl_3) δ : 1.25-1.77 (4H, m), 2.16 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.41-2.48 (1H, m), 2.58-3.05 (3H, m), 3.49-3.58 (2H, m), 3.79-4.03 (1H, m), 4.27-4.32 (2H, m), 4.56-4.67 (2H, m), 6.68 (1H, d), 7.54-7.60 (1H, m), 7.89-7.97 (4H, m), 8.44-8.48 (1H, m).

【0114】

実施例59

7-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-3-メチル-7,8-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-6(5H)-オン

実施例52a)で得られた1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-N-(2-メチル-1-トリチルイミダゾール-4-イル)メチル-4-ピペリジンアミン(0.5 g)、クロロアセチルクロライド(0.1 mL)から実施例55と同様にして題記化合物を白色結晶(0.08 g, 24%)として得た。

NMR (200MHz, CDCl_3) δ : 1.60-1.80 (4H, m), 2.38 (3H, s), 2.63-2.72 (1H, m), 2.86-2.99 (2H, m), 3.10-3.29 (1H, m), 3.50-3.64 (2H, m), 3.97-4.03 (1H, m), 4.42 (2H, s), 4.55 (2H, s), 4.69-4.82 (2H, m), 6.80 (1H, s), 7.62 (1H, dd), 7.90-7.99 (4H, m), 8.50 (1H, s).

【0115】

実施例60

N-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-N-(4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチルアセトアミド

実施例53a)で得られた1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-N-(4-メチル-1-トリチルイミダゾール-5-イル)メチル-4-ピペリジンアミン(0.5 g)、アセチルクロライド(0.06 mL)から実施例55と同様にして題記化合物を淡黄色不定形結晶 (0.10 g, 28%)として得た。

NMR (200MHz, CDCl_3) δ : 1.60-1.78 (4H, m), 2.18 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2

.49-2.55 (1H, m), 2.78-3.08 (3H, m), 3.48-3.62 (2H, m), 3.65-4.05 (1H, m), 4.24-4.39 (2H, m), 4.48-4.65 (2H, m), 7.34-7.43 (1H, m), 7.57 (1H, dd), 7.91-7.97 (4H, m), 8.45-8.47 (1H, m).

【0116】

実施例61

1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-N-エチル-N-(4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル-4-ピペリジンアミン

実施例53a)で得られた1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-N-(4-メチル-1-トリチルイミダゾール-5-イル)メチル-4-ピペリジンアミン(0.5 g)、アセトアルデヒド(0.05 mL)から実施例51と同様にして題記化合物を淡黄色不定形結晶(0.14 g, 40%)として得た。

NMR (200MHz, CDCl₃) δ : 0.99 (3H, t), 1.32-1.47 (2H, m), 1.71-1.84 (2H, m), 2.18 (3H, s), 2.38-2.55 (3H, m), 2.70-2.94 (4H, m), 3.52-3.58 (4H, m), 3.82-3.88 (1H, m), 4.49-4.56 (1H, m), 7.55 (1H, s), 7.57 (1H, dd), 7.92-7.96 (4H, m), 8.47 (1H, s).

【0117】

実施例62

7-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-7,8-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-6(5H)-オン

実施例54で得た1-(3{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-N-(1H-イミダゾール-2-イル)メチル-4-ピペリジンアミン (0.5 g)、クロロアセチルクロライド(0.1 mL)から実施例59と同様にして題記化合物を無色色不定形結晶(0.03 g, 5%)として得た。

NMR (200MHz, CDCl₃) δ : 1.61-1.81 (4H, m), 2.56-2.72 (1H, m), 2.87-2.97 (2H, m), 3.11-3.28 (1H, m), 3.54-3.62 (2H, m), 3.97-4.09 (1H, m), 4.49 (2H, s), 4.69-4.78 (4H, m), 6.89 (1H, s), 7.11 (1H, s), 7.60 (1H, dd), 7.95-7.99 (4H, m), 8.49 (1H, s).

【0118】

実施例63

7-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-3-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン

N-tert-ブチルカルボニル-4-ピペリジニルアミン(2.0 g)と2-メチル-1-トリチルイミダゾール-4-カルボキシアリデヒド(3.5 g)から実施例51と同様にしてN-tert-ブチルカルボニル-(2-メチル-1-トリチルイミダゾール-4-イル)メチル-4-ピペリジンアミン(4.0 g, 75%)を得た。次に、この化合物とクロロアセチルクロライド(1.1 mL)から実施例59と同様にしてN-tert-ブチル-3-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン(2.0g, 80%)を得た。これをTHF(20mL)に溶解し、1Mのボラン・THF錯体THF(18 mL)溶液を加え、一晚加熱還流した。反応液を1N 塩酸(20 mL)で処理し、濃縮した。残留物をTFA(15 mL)に溶解し、脱Boc化後、3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸(1.7 g)と実施例50b)と同様にして題記化合物を淡黄色不定形結晶(0.04g, 1.4%)として得た。

NMR (200MHz, CDCl₃) δ : 1.17-1.48 (2H, m), 1.80-1.94 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.58-2.63 (2H, m), 2.81-2.89 (4H, m), 2.98-3.12 (1H, m), 3.42-3.56 (2H, m), 3.70-3.81 (5H, m), 4.43-4.50 (1H, m), 6.59 (1H, s), 7.54 (1H, dd), 7.89-7.93 (4H, m), 8.44 (1H, s).

【0119】

実施例64

7-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-1,5-ジメチル-7,8-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-6(5H)-オン

実施例53a)で得られた1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-N-(4-メチル-1-トリチルイミダゾール-5-イル)メチル-4-ピペリジンアミン(1.5 g)、2-クロロプロピオニルクロライド(0.24 mL)から実施例59と同様にして題記化合物を白色結晶(0.66 g, 62%)として得た。

NMR (200MHz, CDCl₃) δ : 1.16 (3H, d), 1.69-1.76 (4H, m), 2.20 (3H, s), 2.48-2.78 (1H, m), 2.93-3.02 (2H, m), 3.11-3.30 (1H, m), 3.53-3.73 (2H, m), 3.98-4.05 (1H, m), 4.33 (2H, s), 4.72-4.78 (3H, m), 7.46 (1H, s), 7.62 (1H, dd), 7.96-7.99 (4H, m), 8.51 (1H, s).

【0120】

実施例65

2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-7-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

実施例53a)で得られた1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-N-(4-メチル-1-トリチルイミダゾール-5-イル)メチル-4-ピペリジンアミン(1.5 g)を1N 塩酸(20mL)に溶解し、70℃で4時間、攪拌した。冷却後、反応液を炭酸カリウム水溶液でアルカリ性にした後、クロロホルムで抽出、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物を、ジクロロメタン(20 mL)に溶解し、DBU(0.16 mL)およびカルボニルジイミダゾール(0.19 g)を加えた。反応液を一晩攪拌し、反応液を炭酸カリウム水溶液にあげ、クロロホルムで抽出、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物を白色結晶(83 mg, 7%)として得た。

NMR (200MHz, CDCl₃) δ : 1.64-1.88 (2H, m), 1.96-2.04 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.60-2.73 (1H, m), 2.87-3.01 (2H, m), 3.15-3.27 (1H, m), 3.46-3.73 (2H, m), 3.99-4.33 (2H, m), 4.28 (2H, s), 4.71-4.78 (1H, m), 7.62 (1H, dd), 7.87-8.00 (4H, m), 8.51 (1H, s).

【0 1 2 1】

実施例66

7-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-1-メチル-7,8-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-6(5H)-オン

実施例53a)で得られた1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-N-(4-メチル-1-トリチルイミダゾール-5-イル)メチル-4-ピペリジンアミン (0.5 g)、アセチルクロライド(0.1 mL)から実施例59と同様にして題記化合物を白色結晶(0.11 g, 30%)として得た。

NMR (200MHz, CDCl₃) δ : 1.67-1.81 (4H, m), 2.19 (3H, s), 2.59-2.72 (1H, m), 2.87-3.02 (2H, m), 3.08-3.32 (1H, m), 3.50-3.65 (2H, m), 3.99-4.08 (1H, m), 4.19 (2H, s), 4.67 (2H, s), 4.71-4.82 (2H, m), 7.44 (1H, s), 7.62 (1H, dd), 7.90-7.99 (4H, m), 8.50 (1H, s).

【0 1 2 2】

実施例67

7-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-1-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン

N-tert-ブチルカルボニル-4-ピペリジニルアミン(2.0 g)と5-メチル-1-トリチルイミダゾール-4-カルボキシアルデヒド(3.5 g)から実施例51と同様にしてN-tert-ブチルカルボニル-[(5-メチル-1-トリチルイミダゾール-4-イル)メチル]-4-ピペリジンアミン(4.5 g, 84%)を得た。次に、この化合物(3.0 g)とプロモアセチルクロライド(1.4 mL)から実施例5と同様にしてN-tert-ブチルカルボニル-1-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン(2.0 g, 67%)を得た。これをTHF(20 mL)に溶解し、1Mのボラン・THF錯体THF(18 mL)溶液を加え、一晚加熱還流した。反応液を1N 塩酸(20 mL)で処理し、濃縮した。残留物をTFA(15 mL)に溶解し、脱Boc化後、3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸(1.7 g)と実施例50b)と同様にして題記化合物を淡黄色不定形結晶(0.12 g, 4%)として得た。

NMR (200MHz, CDCl₃) δ : 1.39-1.57 (2H, m), 1.85-1.99 (2H, m), 2.11 (3H, s), 2.56-2.94 (6H, m), 3.02-3.14 (1H, m), 3.53-3.60 (2H, m), 3.69 (2H, s), 3.71-3.82 (1H, m), 3.89-4.00 (2H, m), 4.50-4.57 (1H, m), 7.30 (1H, d), 7.58 (1H, dd), 7.93-7.97 (4H, m), 8.48 (1H, s).

【0123】

実施例68

2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-N-(4-メチル-1-トリチルイミダゾール-5-イル)メチル-4-ピペリジンアミン(1.5 g)、DBU(0.16 mL)およびカルボニルジイミダゾール(0.19 g)から実施例65と同様にして題記化合物を白色結晶(0.14 g, 52%)として得た。

NMR (200MHz, CDCl₃) δ : 1.58-1.72 (2H, m), 1.86-1.99 (2H, m), 2.61 (3H, s), 2.63-2.68 (1H, m), 2.81-3.01 (2H, m), 3.14-3.23 (1H, m), 3.46-3.65 (2H, m), 3.97-4.02 (1H, m), 4.13-4.22 (1H, m), 4.25 (2H, s), 4.69-4.74 (1

H, m), 6.70 (1H, d), 7.59 (1H, dd), 7.89-7.96 (4H, m), 8.47 (1H, d).

【0124】

実施例69

2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

69a) 2-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

2-メチルイミダゾール-4-アルデヒド(11.0 g)、4-アミノ-1-ベンジルピペリジン(19.0 g)および酢酸(6.7 mL)の1,2-ジクロロエタン溶液(200 mL)へ氷冷下、NaHB(OAc)₃(31.8 g)を加え、室温で一夜かき混ぜた。反応液を炭酸カリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物をTHF(200 mL)に溶解し、カルボニルジイミダゾール(17.8 g)とDBU(16.7 g)を加えて室温で15時間かき混ぜた。反応液を濃縮し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物(18.5 g, 60%)として得た。

NMR (200MHz, CDCl₃) δ : 1.74-1.85 (4H, m), 2.07-2.20 (2H, m), 2.61 (3H, s, Me), 2.97-3.03 (2H, m), 3.53 (2H, s), 3.89-4.06 (1H, m), 4.30 (2H, s), 6.70 (1H, s), 7.32 (5H, m).

69b) 5-メチル-2-(4-ピペリジニル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

実施例69a)で得られた2-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン(18.2 g)と10%Pd/C(50%含水1.5 g)をメタノール(300 mL)に加え、水素雰囲気下2.5日間かき混ぜた。触媒をろ去、ろ液を濃縮した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶して題記化合物(10.7 g, 83%)を得た。

NMR (200MHz, CDCl₃) δ : 1.56-1.89 (4H, m), 2.62 (3H, s, Me), 2.75 (2H, d, t), 3.17-3.23 (2H, m), 3.97-4.13 (1H, m), 4.32 (2H, s), 6.71 (1H, s).

69c) 2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

実施例69b)で得られた5-メチル-2-(4-ピペリジニル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン(8.8 g)とトリエチルアミン(6.7 mL)のTHF(150 mL)溶液へ実施例71d)で得られた塩化3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル(14.7 g)のTHF(100 mL)溶液を氷冷下に滴下した。反応液を0℃で5時間かき混ぜた後、溶媒を留去した。残留物を水で希釈し、酢酸エチル-THFで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムで精製し、生成物を酢酸エチル-メタノールから再結晶して題記化合物(11.2 g, 51%)として得た。

元素分析値 $C_{24}H_{25}N_4O_4SCl$ として

計算値(%) : C, 57.54 ; H, 5.03 ; N, 11.18

実測値(%) : C, 57.42 ; H, 5.13 ; N, 10.99

【0125】

実施例70

2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン 塩酸塩

実施例69c)で得られた2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン(0.50 g)のメタノール(20 mL)溶液へ1N塩化水素エーテル溶液(4 mL)を加えた後、溶媒を留去した。残留物にアセトンとエーテルを加え、析出した固体を濾取して題記化合物を白色無晶形固体(0.51 g, 86%)として得た。

NMR (200MHz, DMSO- d_6) δ : 1.40-1.88 (4H, m), 2.54-2.65 (1H, m), 2.73-2.79 (5H, m), 3.05-3.16 (1H, m), 3.63 (2H, t), 3.88-4.15 (2H, m), 4.23-4.39 (1H, m), 4.55 (2H, s), 7.49 (1H, s), 7.74 (1H, dd), 8.00 (1H, dd), 8.17-8.31 (3H, m), 8.66 (1H, s).

元素分析値 $C_{24}H_{25}N_4O_4SCl \cdot HCl \cdot 1.5H_2O \cdot 0.4Et_2O$ として

計算値(%) : C, 51.75 ; H, 5.60 ; N, 9.43

実測値(%) : C, 51.95 ; H, 5.56 ; N, 9.30

【0126】

実施例71

2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニ]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-1,7-ジメチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

71a) N-(1-ベンジルオキシカボニルピペリジン-4-イル)-N-(4-メチルイミダゾール)メチル)アミン

N-(1-ベンジルオキシカボニルピペリジン-4-イル)アミン (10 g), 4-メチルイミダゾール-5-カルボキシアルデヒド (4.7 g) および酢酸 (3.0 mL) を 1,2-ジクロロエタン (100 mL) に溶解し、氷冷下、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (13.6 g) を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を炭酸カリウム水溶液に注ぎ込み、クロロホルムで抽出、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラムで精製して題記化合物を油状物 (8.0 g, 57%) として得た。

NMR (200MHz, CDCl_3) δ : 1.23-1.38 (2H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.64-2.74 (1H, m), 2.83-2.95 (2H, m), 3.72 (2H, s), 4.07-4.18 (2H, m), 5.12 (2H, s), 7.28-7.37 (5H, m), 7.44 (1H, s).

71b) 2-(1-ベンジルオキシカボニルピペリジン-4-イル)-7-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

実施例70a)で得られたN-(1-ベンジルオキシカボニルピペリジン-4-イル)-N-(4-メチルイミダゾール)メチル)アミン (7.0 g) を、ジクロロメタン (70 mL) に溶解し、DBU (3.4 mL) およびカルボニルジイミダゾール (3.5 g) を加えた。反応液を一晩撹拌し、反応液を炭酸カリウム水溶液に注ぎ込み、クロロホルムで抽出、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物を、をシリカゲルカラムで精製して題記化合物を白色結晶 (5.1 g, 69%) として得た。

NMR (200MHz, CDCl_3) δ : 1.63-1.76 (2H, m), 1.84-1.90 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.85-2.98 (2H, m), 4.09-4.36 (3H, m), 4.27 (2H, s), 5.15 (2H, s), 7.28-7.37 (5H, m), 7.85 (1H, s).

71c) 2-(1-ベンジルオキシカボニルピペリジン-4-イル)-1,7-ジメチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

実施例71b)で得られた2-(1-ベンジルオキシカボニルピペリジン-4-イル)-7-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン (1.5 g) を、THF (40 mL) に溶解し、 -78°C で 1.1M リチウムヘキサメチルジシラザン THF 溶液 (4.2 mL)

を滴下し、 -78°C で30分間攪拌した。次に -78°C でヨウ化メチル(0.31 mL)を加え、30分間攪拌した。反応液に塩化アンモニア水溶液を加え、酢酸エチルで抽出、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物を油状物(1.1 g, 71%)として得た。

NMR (200MHz, CDCl_3) δ : 1.54 (3H, t), 1.58–2.08 (4H, m), 2.22 (3H, s), 2.77–2.98 (2H, m), 3.75–3.92 (1H, m), 4.26–4.46 (2H, m), 4.65 (1H, q), 5.15 (2H, s), 7.37–7.40 (5H, m), 7.76 (1H, s).

71d) 塩化3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル

3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸(14.9 g)、塩化チオニル(4.4 mL)とDMF (2滴)をトルエン(100 mL)にけん濁し、1.5時間加熱還流した。溶媒を留去し、残留物をエーテルとヘキサンで洗浄して題記化合物を褐色固体(15.5 g, 98%)として得た。

NMR (200MHz, CDCl_3) δ : 3.35–3.44 (2H, m), 3.49–3.57 (2H, m), 7.62 (1H, dd), 7.87–8.00 (4H, m), 8.48 (1H, s).

71e) 2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-1,7-ジメチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

実施例71c)で得られた2-(1-ベンジルオキシカボニルピペリジン-4-イル)-1,7-ジメチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン(3.3 g)をエタノール(50 mL)に溶解し、10%Pd/C(50%含水1.6 g)を加え、水素気流下、一晚接触還元を行った。反応液をろ過し、ろ液を濃縮した。残留物を、炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムの混合液に溶解し、氷冷下、実施例71d)で得られた塩化3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル(0.6 g)を加えた。反応液を室温で2時間攪拌後、クロロホルムで抽出、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物を淡黄色不定形結晶(1.2 g, 28%)として得た。

NMR (200MHz, CDCl_3) δ : 1.54 (3H, t), 1.88–2.05 (4H, m), 2.23 (3H, s), 2.53–2.64 (1H, m), 2.87–2.95 (2H, m), 3.08–3.20 (1H, m), 3.54–3.62 (2H, m), 3.81–3.94 (2H, m), 4.62–4.72 (2H, m), 7.60 (1H, dd), 7.79 (1H, s), 7.85–7.98 (4H, m), 8.49 (1H, s).

【0127】

実施例72

2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-5, 7-ジメチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

72a) N-(tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-N-(2-メチルイミダゾール-5-カルボキシアルデヒド)メチル)アミン

N-(tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)アミン (4.8 g)、2-メチルイミダゾール-5-カルボキシアルデヒド (3.0 g) および酢酸 (1.7 ml) を 1,2-ジクロロエタン (50 ml) に溶解し、氷冷下、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (7.7 g) を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を炭酸カリウム水溶液にあげ、クロロホルムで抽出、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラムで精製して淡黄色油状の題記化合物 (8.0 g, 100%) を得た。

NMR (200MHz, CDCl_3) δ : 1.27-1.40 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.85-1.90 (2H, m), 2.15 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.66-2.80 (3H, m), 3.71 (2H, s), 4.00-4.18 (2H, m), 6.06 (2H, brs).

72b) 2-(tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

実施例72aで得たN-(tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-N-(2-メチルイミダゾール-5-カルボキシアルデヒド)メチル)アミン (8.0 g) を、ジクロロメタン (100 ml) に溶解し、DBU (3.6 ml) およびCDI (3.9g) を加えた。反応液を一晩撹拌し、反応液を炭酸カリウム水溶液にあげ、クロロホルムで抽出、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物を、シリカゲルカラムで精製して淡黄色油状の標記化合物 (7.8 g, 97%) を得た。

NMR (200MHz, CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 1.57-1.72 (2H, m), 1.77-1.92 (2H, m), 2.15 (3H, s), 2.57 (3H, s), 2.77-2.88 (2H, m), 4.03-4.15 (2H, m), 4.20 (2H, s), 4.29 (1H, brs).

72c) 2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-5,7-ジメチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

実施例72aで得た2-(tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-5-メチル-1,2

-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン(5.0 g)を濃塩酸(10 ml)に溶解し、室温で30分攪拌した。反応溶液をクロロホルム(150 ml)および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(150 ml)に溶解し、塩化3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル(4.7 g)を加えた。反応液を室温で2時間攪拌後、クロロホルムで抽出、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物を白色結晶(3.8 g, 50%)として得た。

NMR (200MHz, CDCl_3) δ : 1.62-1.79 (2H, m), 1.83-1.99 (2H, m), 2.15 (3H, s), 2.57 (3H, s), 2.64-2.71 (1H, m), 2.86-2.99 (2H, m), 3.31-3.26 (1H, m), 3.49-3.63 (2H, m), 3.97-4.18 (4H, m), 4.75-4.96 (1H, m), 7.61 (1H, dd), 7.89-7.99 (4H, m), 8.49 (1H, s).

【0128】

実施例73

1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ピペリジン

73a) 2-{1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)エタノール

2-(4-ピペリジル)エタノール(3.70 g)と炭酸水素ナトリウム(2.03 g)の水(50 mL)-THF(50 mL)混合液へ実施例69d)で得られた塩化3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル(7.57 g)を少量ずつ加えた。反応液を0℃で1時間かき混ぜた後、有機溶媒を留去した。残留物を酢酸エチルで抽出し、抽出液を水洗、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物を褐色油状物(6.18 g, 63%)として得た。

NMR (200MHz, CDCl_3) δ : 1.01-1.13 (2H, m), 1.45-1.56 (2H, m), 1.67-1.81 (2H, m), 2.45-2.57 (1H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 2.93-3.06 (1H, m), 3.52-3.60 (2H, m), 3.66-3.83 (3H, m), 4.44-4.50 (1H, m), 7.59 (1H, dd), 7.93-7.97 (4H, m), 8.47 (1H, s).

73b) よう化2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)エチル

実施例73a)で得られた2-[1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル]-4-ピペリジニル)エタノール(6.18 g)の酢酸エチル(100 mL)溶液へ塩化メタンスルホニル(1.4 mL)を氷冷下に加え、1.5時間かき混ぜた。反応液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物をアセトニトリル(100 mL)に溶解し、よう化ナトリウム(11.3 g)を加えて、室温で24時間かき混ぜた。溶媒を留去し、残留物を水で希釈後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して得た残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物(5.58 g, 71%)を得た。

NMR (200MHz, CDCl_3) δ : 0.90-1.23 (2H, m), 1.60-1.84 (5H, m), 2.46-2.58 (1H, m), 2.82-2.90 (2H, m), 2.95-3.08 (1H, m), 3.20 (2H, t, $J = 6.7$), 3.51-3.60 (2H, m), 3.79-3.86 (1H, m), 4.46-4.53 (1H, m), 7.60 (1H, dd), 7.92-7.97 (4H, m), 8.48 (1H, s).

73c) 1-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル]-4-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ピペリジン

イミダゾール(0.1 g)、炭酸カリウム(0.4 g)をDMF(30 mL)に溶解し、氷冷下、実施例73b)で得られたよう化2-(1-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル]-4-ピペリジニル)エチル(0.8 g)を加えた。反応液を80℃で4時間攪拌後、溶媒を濃縮した。残留物を水に注ぎ込み、クロロホルムで抽出、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物を淡黄色不定形結晶(0.13 g, 19%)として得た。

NMR (200MHz, CDCl_3) δ : 1.01-1.18 (2H, m), 1.29-1.57 (1H, m), 1.64-1.77 (4H, m), 2.39-2.51 (1H, m), 2.80-3.01 (3H, m), 3.51-3.60 (3H, m), 3.77-3.84 (1H, m), 3.94-4.01 (2H, m), 4.44-4.51 (1H, m), 6.90 (1H, s), 7.07 (1H, s), 7.49 (1H, br s), 7.57 (1H, dd), 7.91-7.96 (4H, m), 8.47 (1H, s).

【0129】

実施例74

5-クロロ-2-[3-オキソ-3-[4-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1-ピペリジニル]プロピル]スルホニル-1H-ベンズイミダゾール

74a) 3-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール)チオプロピオン酸 アリールエステ

ル

3-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール)チオプロピオン酸(Indian J. Chem., 11 (11), 1119-21 (1973))(5.0 g)をアリアルアルコール (50 mL)に溶解し、チオニルクロライド(1.6 mL)を加え、反応液を2時間還流し、濃縮した。残留物を、炭酸カリウム水溶液でアルカリ性にした後、クロロホルムで抽出、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して標記化合物を黄色の油状物質(5.1 g, 90%)として得た。

NMR (200MHz, CDCl₃) δ : 1.72 (9H, s), 2.97 (2H, t), 3.54 (2H, t), 4.63 (2H, dd), 5.22-5.38 (2H, m), 5.86-6.04 (1H, m), 7.17-7.28 (2H, m), 7.47-7.58 (1H, m), 7.72-7.86 (1H, m)

74b) 1-tert-ブチルオキシカルボニル-5-クロロ-2-[3-オキソ-3-[4-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1-ピペリジニル]プロピル]チオ-1H-ベンズイミダゾール

実施例74a)で得た3-(5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール)チオプロピオン酸アリアルエステル(4.0g)、DMAP (0.1 g)をTHF (40 mL)に溶解し、無水Boc (3.4 g)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を濃縮後、残留物のうち(1.5 g)をTHF (40 mL)に溶解し、メルドラム酸(0.81 g)、Pd(PPh₃)₄(0.2 g)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮後、ジクロロメタン(30 mL)溶液に溶解し、その溶液へ4-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1-ピペリジン(0.52 g)、トリエチルアミン(0.53 mL)、HOBt(0.32 g)とWSC(0.40 g)を加え、室温で16時間攪拌した。反応液を炭酸カリウム水溶液でアルカリ性にした後、クロロホルムで抽出、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物を淡黄色結晶(1.4 g, 68%)として得た。

NMR (300MHz, CDCl₃) δ : 1.47 (9H, s), 1.51-1.77 (2H, m), 1.92-1.98 (6H, m), 2.63-2.75 (1H, m), 2.83-3.00 (5H, m), 3.03-3.23 (1H, m), 3.50-3.60 (2H, m), 3.79-3.85 (2H, m), 4.06-4.23 (1H, m), 4.69-4.76 (1H, m), 6.68 (1H, s), 7.17-7.25 (1H, m), 7.45-7.54 (1H, m), 7.74-7.87 (1H, m).

74c) 5-クロロ-2-[3-オキソ-3-[4-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリ

ジン-3-イル)-1-ピペリジニル]プロピル}スルホニル-1H-ベンズイミダゾール

実施例74b)で得られた1-tert-ブチルオキシカルボニル-5-クロロ-2-{3-オキシ-3-[4-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1-ピペリジニル]プロピル}チオ-1H-ベンズイミダゾール(0.4 g)をTFA(5 mL)に溶解し、室温で0.5時間、攪拌した。溶媒を濃縮後、残留物を炭酸カリウム水溶液でアルカリ性にした後、クロロホルムで抽出、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物をクロロホルム(30 mL)に溶解し、メタクロロ過安息香酸(0.74 g)を室温に加えた。反応液を3時間室温で攪拌し、溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物を淡黄色無晶形(56 mg, 16%)として得た。

NMR (300MHz, CDCl₃) δ : 1.14-1.68 (2H, m), 1.86-2.12 (6H, m), 2.57-2.78 (1H, m), 2.85-2.99 (5H, m), 3.10-3.23 (1H, m), 3.75-3.81 (2H, m), 3.94-3.99 (3H, m), 4.36-4.42 (1H, m), 6.87 (1H, s), 7.28-7.34 (1H, m), 7.63-7.69 (2H, m), 7.89-7.94 (1H, m).

【0130】

実施例75

2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-1-(1H-イミダゾール-4-イル)エタノン

75a) 2-(1-tert-ブチルオキシカルボニル-4-ピペリジニル)-1-(1H-イミダゾール-4-イル)エタノン

4-ヨード-1H-イミダゾール(2.1 g)、テトラメチルエチレンジアミン(1.7 mL)のTHF(15 mL)に1MエチルマグネシウムブロマイドTHF溶液(22 mL)を25℃以下に加えた。反応液を60℃で1時間攪拌した後に、室温で2-(1-tert-ブチルオキシカルボニル-4-ピペリジニル)-N-メトキシ-N-メチルアセトアミド(2.0 g)のTHF(15 mL)溶液を加え、室温で16時間攪拌した。反応液へ塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物を油状物(41.0 g, 47%)として得た。

NMR (200MHz, CDCl₃) δ : 1.20-1.27 (2H, m), 1.47 (9H, s), 1.71-1.78 (2H,

m), 2.75-2.85 (4H, m), 3.31-3.39 (1H, m), 4.07-4.13 (2H, m), 7.19 (1H, s), 7.65 (1H, s).

75b) 2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-1-(1H-イミダゾール-4-イル)エタノン

実施例75a)で得られた2-(1-tert-ブチルオキシカルボニル-4-ピペリジニル)-1-(1H-イミダゾール-4-イル)エタノン(1.0 g)をTFA(10 mL)に溶解し、脱Boc化後、3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸(1.0 g)で実施例50b)と同様にアシル化して題記化合物を淡黄色無晶形(0.04 g, 1.4%)として得た。

NMR (200MHz, CDCl₃) δ : 1.08-1.26 (2H, m), 1.71-1.87 (2H, m), 2.10-2.32 (1H, m), 2.50-2.62 (1H, m), 2.78-2.91 (4H, m), 2.99-3.11 (1H, m), 3.54-3.61 (2H, m), 3.78-3.85 (1H, m), 4.45-4.51 (1H, m), 7.59 (1H, dd), 7.75-7.97 (4H, m), 8.47(1H, s).

【0131】

実施例76

2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-1-(1H-イミダゾール-4-イル)エタノール

実施例75b)で得た2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-1-(1H-イミダゾール-4-イル)エタノン(0.1 g)をメタノール(10 mL)に溶解し、氷冷下、テトラヒドロホウ酸ナトリウム(0.1 g)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に1N 塩酸を加え、溶媒を濃縮した。残留物を炭酸カリウムの水溶液に注ぎ込み、クロロホルムで抽出、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物を淡黄色無晶形(18 mg, 17%)として得た。

NMR (200MHz, CDCl₃) δ : 0.92-1.20 (2H, m), 1.27 (1H, s), 1.71-1.79 (5H, m), 2.41-2.58 (1H, m), 2.84-3.07 (3H, m), 3.52-3.58 (2H, m), 3.74-3.81 (1H, m), 4.38-4.45 (1H, m), 4.80-4.98 (1H, m), 7.57 (1H, dd), 7.92-7.97 (4H, m), 8.47 (1H, s).

【0132】

実施例77

1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-(4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)ピペリジン

3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸(0.5 g)、4-(4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)ピペリジン 2塩酸塩(Farmaco, 47(11), 1343-65(1992))(0.63 g) とHOBt(0.36 g)のジクロロメタン(30 mL)溶液へWSC(0.45 g)を加え、室温で16時間攪拌した。反応液を炭酸カリウム水溶液でアルカリ性にした後、クロロホルムで抽出、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物を塩基性シリカゲルカラムで精製して題記化合物を淡黄色無晶形(32 mg, 4%)として得た。

NMR (200MHz, CDCl_3) δ : 1.63-1.83 (4H, m), 2.26 (3H, s), 2.54-2.66 (1H, m), 2.74-2.90 (3H, m), 3.07-3.17 (1H, m), 3.53-3.59 (2H, m), 3.89-3.93 (1H, m), 4.56-4.61 (1H, m), 6.76 (1H, s), 7.53 (1H, s), 7.58 (1H, dd), 7.89-7.96 (4H, m), 8.47 (1H, s).

【0133】

実施例78

2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-5-エチル-7-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

79a) 1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-N-[(2-エチル-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-4-ピペリジンアミン

実施例50a)で得られた1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジンアミン(3.0 g)、2-エチル-4-メチルイミダゾール-5-カルボキシアルデヒド(1.1 g)から実施例51と同様にして題記化合物を淡黄色無晶形(2.0 g, 50%)として得た。

NMR (200MHz, CDCl_3) δ : 1.33 (3H, t), 1.48-1.72 (2H, m), 1.84-1.97 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.45-2.66 (1H, m), 2.82-2.97 (5H, m), 3.11-3.22 (1H, m), 3.52-3.75 (4H, m), 3.81-4.01 (1H, m), 4.11-4.45 (1H, m), 7.39 (1H, s), 7.58 (1H, dd), 7.89-7.97 (4H, m), 8.47 (1H, s).

79b) 2-(1-{3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-5-エチル-7-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

1-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル]-N-[(2-エチル-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-4-ピペリジンアミン(2.0 g)、DBU(0.6 mL)およびカルボニルジイミダゾール(0.7 g)から実施例65と同様にして題記化合物を白色結晶(71 mg, 4%)として得た。

NMR (200MHz, CDCl₃) δ : 1.33 (3H, t), 1.56-1.71 (2H, m), 1.84-1.93 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.58-2.66 (1H, m), 2.86-2.98 (4H, m), 3.13-3.22 (1H, m), 3.52-3.62 (2H, m), 3.97-4.01 (1H, m), 4.11-4.15 (1H, m), 4.18 (2H, s), 4.68-4.72 (1H, m), 7.58 (1H, dd), 7.89-7.96 (4H, m), 8.47 (1H, s).

【0134】

実施例79

6-{1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-ピペリジニル}-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]イミダゾール-5-オン

実施例54で得た1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-N-(2-イミダゾリル)メチル-4-ピペリジンアミン(1.5 g)、DBU(0.16 mL)およびカルボニルジイミダゾール(0.19 g)から実施例65と同様にして題記化合物を淡黄色無晶形(0.62 g, 19%)として得た。

NMR (200MHz, CDCl₃) δ : 1.60-1.75 (2H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 2.64 (3H, t), 2.85-3.15 (2H, m), 3.19 (3H, t), 3.49-3.70 (2H, m), 3.99-4.04 (1H, m), 4.22-4.30 (1H, m), 4.31 (2H, s), 4.70-4.75 (1H, m), 7.18 (1H, d), 7.31 (1H, d), 7.59 (1H, dd), 7.89-7.96 (4H, m), 8.48 (1H, s).

【0135】

実施例80

N-{1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-ピペリジニル}-N-(4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチルアクリルアミド

1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-N-(4-メチル-1-トリチルイミダゾール-5-イル)メチル-4-ピペリジンアミン(1.5 g)、塩化3-プロモプロピオニル(0.24 mL)から実施例55と同様にして題記化合物を淡黄色無晶形(0.34 g, 33%)として得た。

NMR (200MHz, CDCl₃) δ : 1.61-1.89 (4H, m), 2.23 (3H, s), 2.48-2.67 (1H,

m), 2.82-3.17 (3H, m), 3.57-3.64 (2H, m), 3.80-4.07 (2H, m), 4.39 (2H, s), 4.60-4.82 (1H, m), 5.78-5.82 (1H, m), 6.38 (1H, dd), 6.50-6.78 (1H, m), 7.45 (1H, s), 7.61 (1H, dd), 7.91-7.99 (4H, m), 8.50 (1H, s).

【0136】

実施例81

3-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-4-ピペリジニル)-8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン塩酸塩

81a) 4-(8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル

4-(1-ブromo-2-オキシエチル)-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル(1.0 g)と3-メチル-2-アミノピリジン(0.28 g)のエタノール溶液(10 mL)を4時間還流した。反応液を減圧濃縮後、残留物を酢酸エチルと1 N塩酸に溶解し、水層を分取した。水層に6N水酸化ナトリウムを加えアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去して題記化合物を無色油状物質(0.65 g, 79%)として得た。

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.49 (9H, s), 1.66-1.78 (2H, m), 1.90 (1H, br), 2.09 (1H, br), 2.61 (3H, s), 2.78-2.97 (3H, m), 3.24 (1H, m), 4.25 (1H, m), 6.73 (1H, q, J = 6.9), 6.95 (1H, m), 7.39 (1H, d, J = 2.4), 7.84 (1H, dd, J = 3.0, 6.3).

81b) 3-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-4-ピペリジニル)-8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン塩酸塩

実施例81a)で得た4-(8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル(0.47 g)に濃塩酸(2 mL)を加えたのち、エタノールで希釈、減圧濃縮した。残渣をアセトニトリル(10 mL)に懸濁、トリエチルアミン(0.63 mL)、DBU(0.45 mL)を加え溶解させた。この溶液を、3-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)プロピオン酸(0.45 g)、WSC(0.43 g)、HOBt (0.35 g)のアセトニトリルけん濁液(10 mL)に加え12時間攪拌した。反応液を減圧濃縮、残渣をクロロホルムと飽和重曹水に溶解させ、クロロホルム層を分取、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲ

ル、10/1酢酸エチル-メタノール)により精製した。得られた白色無晶形固体を4 N 塩酸-酢酸エチル溶液で処理し、析出した固体をろ取、減圧乾燥し、題記化合物を白色固体 (0.28 g、38%)として得た。

NMR (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.53-1.84 (2H, m), 2.05-2.20 (2H, m), 2.60 (3H, s), 2.77 (1H, m), 2.90-2.96 (2H, m), 3.05 (1H, m), 3.26 (1H, m), 3.55-3.63 (2H, m), 4.00 (1H, d, $J = 13.8$), 4.62 (1H, d, $J = 13.8$), 6.76 (1H, t, $J = 7.0$), 6.97 (1H, d, $J = 7.0$), 7.36 (1H, s), 7.56-7.61 (1H, m), 7.82 (1H, d, $J = 7.0$), 7.90-7.97 (4H, m), 8.49 (1H, s).

元素分析 $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_3\text{SCl} \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

理論値 (%) C, 56.73; H, 5.31; N, 7.63.

実測値 (%) C, 57.09; H, 5.50, N, 7.32.

【0137】

実施例82

3-{1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-ピペリジニル}-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン塩酸塩

82a) 4-(7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1-ピペリジニルカルボン酸tert-ブチル

4-(1-ブロモ-2-オキソエチル)-1-ピペリジニルカルボン酸tert-ブチル (1.0 g) と4-メチル-2-アミノピリジン (0.28 g) から、実施例81a)と同様の方法にて題記化合物 (0.65 g, 79%)を得た。

NMR (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 1.62-1.78 (2H, m), 2.04-2.08 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.85-2.98 (3H, m), 4.25 (2H, d, $J = 14.6$), 6.65 (1H, d, $J = 7.4$), 7.32 (1H, s), 7.37 (1H, s), 7.83 (1H, d, $J = 7.4$).

82b) 3-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-4-ピペリジニル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン塩酸塩

実施例82a)で得た4-(7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1-ピペリジニルカルボン酸tert-ブチル (0.47 g) と3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピオン酸 (0.45 g) をもちいて、実施例81b)と同様の方法にて題記化合物 (0.30 g, 39%)を得た。

NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.56–1.79 (2H, m), 2.06–2.18 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.73–2.82 (1H, m), 2.91–2.96 (2H, m), 3.00–3.09 (1H, m), 3.20–3.30 (1H, m), 3.58–3.62 (2H, m), 4.00 (1H, d, $J = 14.4$), 4.62 (1H, d, $J = 14.4$), 7.02 (1H, d, $J = 7.2$), 7.32 (1H, s), 7.50–7.60 (2H, m), 7.68 (1H, s), 7.86–7.96 (4H, m), 8.48 (1H, s).

元素分析 $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_3\text{SCl} \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

理論値 (%) C, 56.73; H, 5.31; N, 7.63.

実測値 (%) C, 56.95; H, 5.42, N, 7.50.

【 0 1 3 8 】

実施例83

3-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-4-ピペリジニル)-6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン塩酸塩

83a) 4-(6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル

4-(1-ブromo-2-オキシエチル)-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル (1.0 g) と5-メチル-2-アミノピリジン (0.28 g) から、実施例81a)と同様の方法にて題記化合物 (0.67 g, 81%)を得た。

NMR (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 1.65–1.80 (2H, m), 1.95–2.09 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.88–3.00 (3H, m), 4.27 (2H, d, $J = 13.2$), 7.00 (1H, dd, $J = 1.8, 9.4$), 7.35 (1H, s), 7.52 (1H, d, $J = 9.4$), 7.70 (1H, d, $J = 1.8$).

83b) 3-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-4-ピペリジニル)-6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン塩酸塩

実施例83a)で得た4-(6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル (0.47 g) と3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピオン酸 (0.45 g) をもちいて、実施例81b)と同様の方法にて題記化合物 (0.36 g, 45%)を得た。

NMR (200 Hz, CDCl_3) δ : 1.56–1.76 (2H, m), 2.11–2.18 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.73–2.82 (1H, m), 2.91–2.96 (2H, m), 3.00–3.09 (1H, m), 3.20–3.30 (

1H, m), 3.56-3.62 (2H, m), 3.97 (1H, d, $J = 14.4$), 4.61 (1H, d, $J = 14.4$), 6.66 (1H, d, $J = 7.2$), 7.28 (1H, d, $J = 2.7$), 7.37 (1H, s), 7.57-7.60 (1H, m), 7.81 (1H, d, $J = 7.2$), 7.89-7.96 (4H, m), 8.48 (1H, s).

元素分析 $C_{26}H_{26}N_3O_3SCl \cdot HCl \cdot H_2O$ として

理論値 (%) C, 56.73; H, 5.31; N, 7.63.

実測値 (%) C, 56.54; H, 5.44, N, 7.54.

【0139】

実施例84

3-{1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-ピペリジニル}-5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン塩酸塩

84a) 4-(5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル

4-(1-プロモ-2-オキソエチル)-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル (1.0 g) と6-メチル-2-アミノピリジン (0.28 g) から、実施例81a)と同様の方法にて題記化合物 (0.65g, 79%)を得た.

NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.45 (9H, m), 1.66-1.78 (2H, m), 1.88-2.05 (2H, m), 2.84 (3H, s), 2.78-2.91 (2H, m), 3.41 (1H, m), 4.27 (2H, d, $J = 13.2$), 6.50 (1H, d, $J = 7.0$), 7.02 (1H, dd, $J = 7.0, 9.2$), 7.45 (1H, s), 7.47 (1H, d, $J = 9.2$).

84b) 3-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-4-ピペリジニル)-5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン塩酸塩

84a)で得た4-(5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル (0.47 g) と3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピオン酸 (0.45g)をもちいて、実施例81b)と同様の方法にて題記化合物 (0.33g, 41%)を得た。

NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.53-1.77 (2H, m), 2.05-2.17 (2H, m), 2.65 (1H, m), 2.82 (3H, s), 2.90-2.95 (2H, m), 3.20 (1H, m), 3.44-3.62 (3H, m), 3.97 (1H, d, $J = 13.5$), 4.66 (1H, d, $J = 13.5$), 6.51 (1H, d, $J = 6.9$), 7.03 (1H, dd, $J = 6.9, 9.0$), 7.40 (1H, s), 7.47 (1H, d, $J = 9.0$), 7.57 (1H,

dd, $J = 2.1, 9.0$), 7.88-7.95 (4H, m), 8.48 (1H, s).

元素分析 $C_{26}H_{26}N_3O_3SCl \cdot HCl \cdot H_2O$ として

理論値 (%) C, 56.73; H, 5.31; N, 7.63.

実測値 (%) C, 56.59; H, 5.31, N, 7.30.

【0140】

実施例85

3-{1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-ピペリジニル}イミダゾ[1,2-a]ピラジン

85a) 4-イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル-1-ピペリジニルカルボン酸tert-ブチル 4-(1-ブromo-2-オキシエチル)-1-ピペリジニルカルボン酸tert-ブチル (1.0 g) と2-アミノピラジン(0.28 g)から、実施例81a)と同様の方法にて題記化合物(0.44 g, 56%)を得た。

NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.49 (9H, s), 1.64-1.85 (4H, m), 2.78-3.23 (3H, m), 4.30 (d, $J = 13.2$), 7.61 (1H, d, $J = 2.2$), 7.87-7.94 (2H, m), 9.09 (1H, d, $J = 1.0$)

85b) 3-{1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-ピペリジニル}イミダゾ[1,2-a]ピラジン

実施例85a)で得た4-イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル-1-ピペリジニルカルボン酸tert-ブチル(0.38g)に濃塩酸(2 mL)を加えたのち、エタノールで希釈、減圧濃縮した。残渣をアセトニトリル(10 mL)に懸濁、トリエチルアミン(0.63 mL)、DBU(0.45 mL)を加え溶解させた。この溶液を、3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピオン酸(0.45 g)、WSC(0.43 g)、HOBt (0.35 g)のアセトニトリルけん濁液(10 mL)に加え12時間攪拌した。反応液を減圧濃縮、残留物をクロロホルムと飽和重曹水に溶解させ、クロロホルム層を分取、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、8/1酢酸エチル-メタノール)により精製し、題記化合物を無色無晶形固体(0.25 g, 36%)として得た。

NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.63-1.82 (2H, m), 2.05-2.21 (2H, m), 2.78 (1H, m), 2.95 (2H, t, $J = 7.0$), 3.09-3.35 (2H, m), 3.59 (2H, t, $J = 7.0$), 4.

03 (1H, d, $J = 14.0$), 4.68 (1H, d, $J = 14.0$), 7.58-7.63 (2H, m), 7.91-7.96 (6H, m), 8.49 (1H, s), 9.10 (1H, s).

元素分析 $C_{24}H_{23}N_4O_3SCl \cdot 0.5H_2O \cdot 0.5AcOEt$ として

理論値 (%) C, 58.26; H, 5.26; N, 10.45.

実測値 (%) C, 58.13; H, 5.29, N, 10.75.

【0141】

実施例86

3-{1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-ピペリジニル}イミダゾ[1,2-a]ピリミジン

86a) 4-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル

4-(1-ブromo-2-オキシエチル)-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル (1.0 g) と2-アミノピリミジン (0.25 g) から、実施例81a)と同様の方法にて題記化合物 (0.43 g, 55%)を得た。

NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.49 (9H, s), 1.65-2.07 (4H, m), 2.87-3.02 (3H, m), 4.27 (2H, d, $J = 14.0$), 6.90 (1H, dd, $J = 4.0, 7.0$), 7.61 (1H, s), 8.30 (1H, dd, $J = 2.0, 7.0$), 8.55 (1H, dd, $J = 2.0, 4.0$)

86b) 3-{1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-ピペリジニル}イミダゾ[1,2-a]ピリミジン

86a)で得た4-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル (0.35 g) と3-(6-クロロ-ナフタレン-2-スルホニル)プロピオン酸 (0.38 g) をもちいて、実施例85b)と同様の方法にて題記化合物 (0.12 g, 20%)を得た。

NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.62-1.88 (2H, m), 2.00-2.18 (2H, m), 2.71-2.84 (1H, m), 2.94 (2H, t, $J = 7.0$), 3.06-3.20 (1H, m), 3.21-3.33 (1H, m), 3.59 (2H, t, $J = 7.0$), 4.03 (1H, d, $J = 13.4$), 4.65 (1H, d, $J = 13.4$), 6.91 (1H, dd, $J = 4.2, 7.0$), 7.57-7.62 (2H, m), 7.89-7.97 (4H, m), 8.33 (1H, dd, $J = 1.8, 7.0$), 8.49 (1H, s), 8.55 (1H, dd, $J = 1.8, 4.2$)

元素分析 $C_{24}H_{23}N_4O_3SCl \cdot 1.5H_2O$ として

理論値 (%) C, 56.52; H, 5.14; N, 10.99.

実測値 (%) C, 56.77; H, 4.82; N, 10.99.

【0142】

実施例87

3-{1-[3-(7-クロロ-2H-クロメン-3-イル)スルホニルプロパノイル]-4-ピペリジニル}-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン塩酸塩

87a) 3-(7-クロロ-2H-クロメン-3-イル)スルホニルプロパン酸

炭酸水素ナトリウム(3.2 g)、亜硫酸ナトリウム(2.6 g)の水溶液(100 mL)に塩化3-(7-クロロ-2H-クロメン-3-イル)スルホニル(5.0 g)加え、70℃にて90分攪拌し、続いて水酸化ナトリウム(1.9 g)、プロモコハク酸(9.3 g)を加え、110℃にて8時間攪拌した。反応液を放冷し、析出物をろ取、水洗後、五酸化リン存在下、減圧乾燥し題記化合物を茶色固体(4.1 g, 71%)として得た。

NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.63 (2H, t, $J = 7.2$), 3.50 (2H, t, $J = 7.2$), 5.62 (2H, s), 7.04-7.11 (2H, m), 7.46-7.49 (2H, m).

87b) 3-{1-[3-(7-クロロ-2H-クロメン-3-イル)スルホニルプロパノイル]-4-ピペリジニル}-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン塩酸塩

3-(4-ピペリジニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン 2 塩酸塩(0.92 g)、トリエチルアミン(1.3 mL)、DBU(0.99 mL)のアセトニトリル溶液(10 mL)を、実施例87a)で得た3-(7-クロロ-2H-クロメン-3-イル)スルホニル)プロパン酸(0.91 g)、WSC(0.86 g), HOBt(0.64 g)のアセトニトリルけんたく液(20 mL)に加え、12時間攪拌した。反応液を減圧濃縮、残渣をクロロホルムと飽和重曹水に溶解させ、クロロホルム層を分取、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィーにて精製し、得られた淡黄色粘性物質を飽和塩酸-エタノール溶液で処理し、題記化合物(1.36 g, 86%)を得た。

NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.39-1.72 (2H, m), 1.84-2.03 (6H, m), 2.62-2.68 (2H, m), 2.83-2.89 (4H, m), 3.10-3.24 (1H, m), 3.44-3.52 (2H, m), 3.81 (2H, t, $J = 6.0$), 3.92 (1H, d, $J = 13.8$), 4.60 (1H, d, $J = 13.8$), 5.04 (2H, s), 6.64 (1H, s), 6.92-6.98 (2H, m), 7.10 (1H, d, $J = 8.4$), 7.32 (1H, s)

【0143】

実施例88

3-{1-[3-(7-プロモ-2H-クロメン-3-イル)スルホニルプロパノイル]-4-ピペリジニル}-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン

3-(4-ピペリジニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン 2 塩酸塩 (0.46 g) と実施例87a) で得た 3-(7-プロモ-2H-クロメン-3-イル)スルホニルプロパン酸 (0.52 g) をもちいて、実施例87b) と同様の方法にて題記化合物を無色固体 (0.51 g, 58%) として得た。

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.35-1.63 (2H, m), 1.85-2.02 (6H, m), 2.62-2.71 (2H, m), 2.84-2.89 (4H, m), 3.10-3.22 (1H, m), 3.45-3.51 (2H, m), 3.81 (2H, t, J = 5.7), 3.92 (1H, t, J = 14.1), 4.60 (1H, d, J = 14.1), 5.03 (2H, s), 6.64 (1H, s), 7.02-7.14 (3H, m), 7.32 (1H, s)

【0144】

実施例89

3-(1-(3-(((E)-2-(4-クロロフェニル)ビニル)スルホニル)プロパノイル)-4-ピペリジニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン

89a) [(E)-2-(4-クロロフェニル)ビニル]スルホニルプロパン酸

塩化[(E)-2-(4-クロロフェニル)ビニル]スルホニル (3.0 g) を用いて、実施例87a) と同様の方法にて題記化合物 (0.86 g, 25%) を得た。

NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ : 2.66 (2H, t, J = 7.4), 3.41 (2H, t, J = 7.4), 7.48-7.57 (4H, m), 7.76-7.81 (2H, m).

89b) 3-(1-{3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)ビニル]スルホニルプロパノイル}-4-ピペリジニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン

3-(4-ピペリジニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン 2 塩酸塩 (0.46 g) のトリエチルアミン (0.65 mL)、DBU (0.49 mL) のアセトニトリル溶液 (10 mL) を、3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)ビニル]スルホニルプロパン酸 (0.41 g)、WSC (0.43 g)、HOBt (0.32 g) のアセトニトリルけんだく液 (20 mL) に加え、12時間攪拌した。反応液を減圧濃縮、残渣をクロロホルムと飽和重曹水に溶解させ、クロロホルム層を分取、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィーにて精製し、題記化合物を無色固体 (0.12 g, 18%) として

得た。

NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.39–1.68 (2H, m), 1.83–2.01 (6H, m), 2.62–2.74 (2H, m), 3.83–3.92 (4H, m), 3.11–3.23 (1H, m), 3.50 (2H, t, $J = 7.2$), 3.80 (2H, t, $J = 5.7$), 3.94 (1H, d, $J = 14.1$), 4.61 (1H, d, $J = 14.1$), 6.62 (1H, s), 6.85 (1H, d, $J = 15.3$), 7.39–7.48 (4H, m), 7.54 (1H, d, $J = 15.3$).

元素分析 $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_3\text{SCl} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ として

理論値 (%) C, 56.49; H, 6.39; N, 8.59.

実測値 (%) C, 56.35; H, 6.12; N, 8.37.

【0145】

実施例90

3-(1-{3-(E)-[2-(4-ブロモフェニル)ビニル]スルホニルプロパノイル}-4-ピペリジニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン

90a) 3-[(E)-2-(4-ブロモフェニル)ビニル]スルホニルプロパン酸

塩化[(E)-2-(4-ブロモフェニル)ビニル]スルホニル(1.0 g)を用いて、実施例87a)と同様の方法にて題記化合物(0.31 g, 27%)を得た。

NMR (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.65 (2H, t, $J = 7.4$), 3.39 (2H, t, $J = 7.4$), 7.48–7.57 (4H, m), 7.76–7.85 (2H, m).

90b) 3-(1-{3-[(E)-2-(4-ブロモフェニル)ビニル]スルホニルプロパノイル}-4-ピペリジニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン

3-(4-ピペリジニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン 2 塩酸塩(0.30 g)と実施例90a) で得た3-[(E)-2-(4-ブロモフェニル)ビニル]スルホニルプロパン酸を(0.31 g)用いて、実施例89b)と同様の方法にて題記化合物を得た(0.17 g, 34%)

NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.38–1.67 (2H, m), 1.88–2.00 (6H, m), 2.62–2.74 (2H, m), 2.83–2.89 (4H, m), 3.11–3.23 (1H, m), 3.50 (2H, t, $J = 6.6$), 3.80 (2H, t, $J = 6.0$), 3.93 (1, d, $J = 12.6$), 4.60 (1H, d, $J = 12.6$), 6.63 (1H, s), 6.87 (1H, d, $J = 15.3$), 7.37–7.59 (5H, m).

【0146】

実施例91

N-(6-{3-オキシ-3-[4-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1-ピペリジニル]プロピル}スルホニル-2-ナフチル)アセトアミド

91a) ピリジニウム 6-アセチルアミノナフタレン-2-スルホン酸

6-アミノナフタレン-2-スルホン酸(11.2 g)、酢酸(23.6 mL)、ピリジン(12.1 mL)の混合物を室温で16時間攪拌した。反応液にジエチルエーテルを加え、析出物をろ取し、題記化合物を無色固体(16.4 g, 96%)として得た。

NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ : 2.11 (3H, s), 7.57 (1H, dd, J = 2.2, 8.8), 7.65 (1H, dd, J = 1.5, 8.8), 7.74 (1H, d, J = 8.8), 7.65 (1H, dd, J = 1.5, 8.8), 7.74 (1H, d, J = 8.8), 7.90 (1H, d, J = 8.8), 8.02-8.09 (3H, m), 8.27 (1H, d, J = 1.5), 8.54-8.63 (1H, m), 8.91-8.95 (2H, m).

91b) 塩化6-アミノナフタレン-2-スルホン

実施例91a)で得たピリジニウム 6-アセチルアミノナフタレン-2-スルホン酸(15.0 g)のDMF溶液(20 mL)に、氷冷下、塩化チオニル(3.5 mL)を加えた。反応液を室温で90分攪拌した後、酢酸エチルと氷水の混合液にわけ、酢酸エチル層を分取、1 N塩酸で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーにて精製し、題記化合物を淡黄色固体(1.67 g, 14%)として得た。

NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 2.29 (3H, s), 7.50 (1H, dd, J = 2.2, 8.8), 7.95-7.99 (3H, m), 8.44 (1H, s), 8.51 (1H, s).

91c) 3-(6-アセチルアミノ-ナフタレン-2-スルホン)-プロピオン酸

91b)で得た塩化6-アミノナフタレン-2-スルホン(1.69 g)を用いて、実施例91a)と同様の方法を用いて題記化合物(0.68 g, 36%)を得た。

NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ : 2.24 (3H, s), 2.59 (2H, t, J = 7.4), 3.66 (2H, t, J = 7.4), 8.00 (1H, dd, J = 1.8, 8.4), 8.08 (1H, dd, J = 1.8, 8.4), 8.33 (1H, d, J = 8.8), 8.44 (1H, d, J = 8.8), 8.75 (2H, d, J = 9.0).

91d) N-(6-{3-オキシ-3-[4-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1-ピペリジニル]プロピル}スルホニル-2-ナフチル)アセトアミド

実施例91c)で得た3-(6-アセチルアミノ-ナフタレン-2-スルホン)-プロピオ

ン酸(0.68 g)と3-(4-ピペリジニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン 2 塩酸塩(0.71 g)をもちいて、実施例99b)と同様の方法にて題記化合物(0.38 g, 35%)を得た。

NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.14–1.43 (2H, m), 1.79–2.00 (6H, m), 2.26 (3H, s), 2.54–2.65 (2H, m), 2.80–2.88 (4H, m), 3.07 (1H, t, $J = 11.1$), 3.47–3.57 (1H, m), 3.66–3.88 (4H, m), 4.47 (1H, d, $J = 13.2$), 6.51 (1H, s), 7.59 (1H, dd, $J = 2.4, 9.0$), 7.80–7.93 (3H, m), 8.36 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.55 (1H, br)

元素分析 $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_3\text{SCl}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ として

理論値 (%) C, 56.73; H, 6.88; N, 9.80.

実測値 (%) C, 56.75; H, 6.94, N, 9.80.

【0147】

実施例92

3-{1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-ピペリジニル}-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン

92a) 2-メチル-3-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン

トリブチル(4-ピリジル)スズ(5.0 g)、3-プロモメチルイミダゾピリジン (EP 556080 (1993)) (2.6 g)、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$ (0.86 g)、塩化リチウム(52 mg)のトルエン溶液(20 mL)をアルゴン雰囲気下、100℃にて12時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮、残渣をクロマトグラフィーにて精製し、題記化合物(0.83 g, 32%)を得た。

NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.54 (3H, s), 6.81 (1H, ddd, $J = 2.4, 10.5, 12.3$), 7.23 (1H, m), 7.42 (2H, dd, $J = 2.7, 6.9$), 7.61 (1H, ddd, $J = 1.5, 1.5, 11.7$), 8.22 (1H, ddd, $J = 1.5, 1.5, 11.7$), 8.77 (2H, dd, $J = 2.7, 6.9$).

92b) 2-メチル-3-ピペリジン-4-イル-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン 2 塩酸塩

実施例92a)で得た2-メチル-3-ピリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン(0.82 g)の酢酸溶液(100 mL)にパラジウム-炭素(0.10 g)を加え、水素雰囲気下、10

MPa、100℃にて8時間撹拌した。不溶物をろ去、濃縮後、1N塩酸とエタノールに溶解、濃縮し題記化合物を無色固体(1.02 g, 89%)として得た。

NMR (200 MHz, D₂O) δ : 1.91-2.18 (8H, m), 2.33 (3H, s), 2.94 (2H, t, J = 6.6), 3.09-3.23 (3H, m), 3.58 (2H, d, J = 12.8), 4.04 (2H, t, J = 5.8).

92c) 3-{1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-ピペリジニル}-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン

実施例92b)で得た2-メチル-3-ピペリジン-4-イル-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン2塩酸塩(0.50 g)と3-(6-クロロ-ナフタレン-2-スルホニル)プロピオン酸(0.51 g)を用いて、実施例89b)と同様の方法にて題記化合物(0.40 g, 43%)を得た。

NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 1.70-2.00 (8H, m), 2.18 (3H, s), 2.54 (1H, m), 2.70-3.10 (6H, m), 3.57 (2H, t, J = 6.6), 3.77 (2H, t, J = 6.0), 3.96 (1H, d, J = 12.8), 4.57 (1H, d, J = 12.8), 7.60 (1H, dd, J = 1.8, 8.8), 7.93-7.97 (4H, m), 8.49 (1H, s)

元素分析 C₂₆H₃₀N₃O₃SCl·HCl·H₂O として

理論値 (%) C, 56.31; H, 6.00; N, 7.58.

実測値 (%) C, 56.35; H, 6.37, N, 7.21.

【0148】

実施例93

3-{1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-ピペリジニル}-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,2-a]アゼピン

93a) 3-プロモ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,2-a]アゼピン

6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,2-a]アゼピン(Hua, D. H. et. al., Journal of Organic Chemistry, 1994, 59, 5084) (1.0 g)の四塩化炭素溶液(20 mL)にプロモスクシンイミド(1.3 g)を加え1時間撹拌した。反応液に飽和重曹水を加え、クロロホルムで抽出、硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮して得られた残渣をクロマトグラフィーにて精製し、題記化合物(1.29 g, 81%)を淡黄色固体として得た。

NMR (300MHz, CDCl₃) δ : 1.66-1.90 (6H, m), 2.89-2.93 (2H, m), 3.98 (2H, t,

$J = 4.8$), 6.80 (1H, s)

93b) 3-ピリジン-4-イル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,2-a]アゼピン

実施例93a)で得られた3-プロモ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,2-a]アゼピン(1.29 g)を用いて、実施例82a)と同様の方法にて題記化合物(0.90 g, 71%)を得た。

NMR (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.76-1.93 (6H, m), 2.99 (2H, t, $J = 4.8$), 3.99 (2H, t, $J = 4.8$), 7.01 (1H, s), 7.21 (2H, m), 8.64 (2H, m).

93c) 3-ピペリジン-4-イル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,2-a]アゼピン 2塩酸塩

実施例93b)で得られた3-ピリジン-4-イル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,2-a]アゼピン(0.90 g)を用いて、実施例92b)と同様の方法にて題記化合物(1.19 g, 96%)を得た。

NMR (200 MHz, D_2O) δ : 1.76-1.95 (8H, m), 2.24 (2H, d, $J = 10.2$), 3.06-3.26 (5H, m), 3.57 (2H, d, $J = 13.2$), 4.21 (2H, t, $J = 4.8$), 7.11 (1H, s).

93d) 3-{1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-ピペリジニル}-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,2-a]アゼピン

実施例93c)で得た3-ピペリジン-4-イル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,2-a]アゼピン 2塩酸塩(0.50 mg)と3-(6-クロロ-ナフタレン-2-スルホニル)プロピオン酸(0.56 g)を用いて、実施例89b)と同様の方法にて題記化合物(0.47 g, 52%)を得た。

NMR (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.39-2.00 (10H, m), 2.61-2.69 (2H, m), 2.88-2.96 (4H, m), 3.11-3.23 (1H, m), 3.51-3.60 (2H, m), 3.81-3.84 (2H, m), 3.92 (1H, d, $J = 14.4$), 4.56 (1H, d, $J = 14.4$), 6.52 (1H, s), 7.59 (1H, m), 7.90-7.97 (4H, m), 8.48 (1H, s).

元素分析 $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_3\text{SCl} \cdot \text{HCl} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として

理論値 (%) C, 53.70; H, 6.24; N, 7.23.

実測値 (%) C, 53.96; H, 6.44, N, 7.11.

【0149】

実施例94

3-{1-[3-(6-ビニル-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-ピペリジニル}-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン

94a) 3-(6-ブロモ-2-ナフチル)スルホニルプロパン酸tert-ブチル

テトラヒドロホウ素酸ナトリウム (7.57 g) の THF 溶液 (200 mL) に塩化6-ブロモナフチル-2-スルホニル (30.6 g) の THF 溶液 (200 mL) を室温にて滴下した。反応液を 40℃ にて 10 時間攪拌した後、反応液に氷を加え、6N 塩酸を加えて酸性にした。酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮した。残留物を酢酸エチル (200 mL) に溶解させ、トリエチルアミン (20.8 mL)、アクリル酸tert-ブチル (9.5 mL) を加え、24 時間還流した。反応液を酢酸エチルで希釈し、1N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム、飽和食塩水の順に洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮し、題記化合物を淡黄色固体 (28.3 g, 71%) として得た。

NMR (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.36 (9H, s), 2.69 (2H, t, $J = 8.0$), 3.46 (2H, t, $J = 8.0$), 7.72 (1H, dd, $J = 1.8, 8.8$), 7.86-7.92 (3H, m), 8.12 (1H, br), 8.46 (1H, s).

94b) 3-(6-ビニル-2-ナフチル)スルホニルプロパン酸tert-ブチル

実施例94a)で得た3-(6-ブロモ-2-ナフチル)スルホニルプロパン酸tert-ブチル (2.0 g)、トリ-(n-ブチル) ビニルスズ (2.4 g)、塩化リチウム (1.5 g)、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0.18 g) のトルエン溶液 (40 mL) を、アルゴン雰囲気下、90℃ にて 3 時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液を酢酸エチルで希釈、10% フッ化カリウム水溶液を加え、析出した不溶物をセライトでろ去した。ろ液の有機層を分取、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーにて精製し、題記化合物を無色固体 (0.96 g, 55%) として得た。

NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.36 (9H, s), 2.69 (2H, t, $J = 7.2$), 3.47 (2H, t, $J = 7.2$), 5.46 (1H, d, $J = 10.8$), 5.97 (1H, d, $J = 17.7$), 6.90 (1H, dd, $J = 10.8, 17.7$), 7.76-7.87 (3H, m), 7.93-7.99 (2H, m), 8.43 (1H, d, $J = 1.5$).

94c) 3-(6-ビニル-2-ナフチル)スルホニルプロパン酸

実施例94b)で得た3-(6-ビニル-2-ナフチル)スルホニルプロパン酸tert-ブチル

(0.96 g)のトルエン溶液(10 mL)にトリフルオロ酢酸(10 mL)を加え室温で12時間攪拌した。反応液を濃縮し、題記化合物を茶色固体(0.67 g, 83%)として得た。

NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.59 (2H, t, $J = 7.4$), 3.66 (2H, t, $J = 7.4$), 5.46 (1H, d, $J = 10.8$), 5.97 (1H, d, $J = 17.7$), 6.90 (1H, dd, $J = 10.8$, 17.7), 8.00 (1H, dd, $J = 1.8$, 8.4), 8.08 (1H, dd, $J = 1.8$, 8.4), 8.33 (1H, d, $J = 8.8$), 8.44 (1H, d, $J = 8.8$), 8.75 (2H, d, $J = 9.0$).

94d) 3-{1-[3-(6-ビニル-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-ピペリジニル}-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン塩酸塩

実施例94c)で得た3-(6-ビニル-2-ナフチル)スルホニルプロパン酸(0.33 g)と3-(4-ピペリジニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン 2 塩酸塩(0.38 g)をもちいて、実施例87b)と同様の方法にて題記化合物を白色固体(0.36 g, 57%)として得た。

NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.36-1.75 (2H, m), 1.87-2.04 (6H, m), 2.57-2.70 (2H, m), 2.82-2.93 (4H, m), 3.11 (1H, m), 3.53-3.61 (2H, m), 3.80 (2H, t, $J = 5.8$), 3.91 (1H, d, $J = 13.6$), 4.57 (1H, d, $J = 13.6$), 5.47 (1H, d, $J = 11.0$), 5.96 (1H, d, $J = 17.6$), 6.65 (1H, s), 6.90 (1H, dd, $J = 11.0$, 17.6), 7.75-8.01 (5H, m), 8.45 (1H, s).

元素分析 $C_{27}H_{32}N_3O_3SCl \cdot 1.8H_2O$ として

理論値 (%) C, 59.34; H, 6.57; N, 7.69.

実測値 (%) C, 59.55; H, 6.96, N, 7.79.

【0150】

実施例95

3-{1-[3-(6-ビニル-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-ピペリジニル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン

実施例94c)で得た3-(6-ビニル-2-ナフチル)スルホニルプロパン酸(0.33 g)と3-(4-ピペリジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン 2 塩酸塩(0.37 g)をもちいて、実施例89b)と同様の方法にて題記化合物(0.15 g, 26%)を得た。

NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.54-1.80 (2H, m), 2.07-2.20 (2H, m), 2.77 (1H, m), 2.93 (2H, t, $J = 7.5$), 3.08 (1H, m), 3.26 (1H, m), 3.57-3.62 (2H, m)

, 3.99 (1H, d, J = 13.5), 4.62 (1H, d, J = 13.5), 5.47 (1H, d, J = 11.1), 5.97 (1H, d, J = 17.7), 6.82-6.96 (2H, m), 7.38 (1H, s), 7.61-7.65 (1H, d, J = 10.8), 7.77-8.01 (6H, m), 8.46 (1H, s).

元素分析 $C_{27}H_{32}N_3O_3SCl \cdot 2H_2O$ として

理論値 (%) C, 59.39; H, 5.91; N, 7.69.

実測値 (%) C, 59.45; H, 5.94, N, 7.56.

【0151】

実施例96

6-{3-オキシ-3-[4-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1-ピペリジニル]プロピル}スルホニル-2-ナフトニトリル

96a) 3-(6-シアノ-ナフタレン-2-スルホニル)-プロパン酸tert-ブチル

実施例94a)で得た3-(6-ブロモ-2-ナフチル)スルホニルプロパン酸tert-ブチル (3.9 g)、シアン亜鉛(0.69 g)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.56 g)のDMF溶液(40 mL)をアルゴン雰囲気下、80℃にて5時間攪拌した。放冷後、反応液を酢酸エチルと水の二層混合物に注ぎ込み、酢酸エチル層を分取、5%アンモニア水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮した。残留物をイソプロピルエーテルで固化させ、題記化合物を淡黄色固体(2.04 g, 60%)として得た。

NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.36 (9H, s), 2.71 (2H, t, J = 7.6), 3.50 (2H, t, J = 7.6), 7.79 (1H, dd, J = 1.6, 8.4), 7.99-8.15 (3H, m), 8.35 (1H, s), 8.55 (1H, s).

96b) 3-(6-シアノ-2-ナフチル)スルホニルプロパン酸

実施例96a)で得た3-(6-シアノ-2-ナフチル)スルホニルプロパン酸tert-ブチル (0.85 g)を用いて、実施例94c)と同様の方法を用いて題記化合物(0.70 g, 98%)を得た。

NMR (200 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 2.59 (2H, t, J = 7.4), 3.66 (2H, t, J = 7.4), 8.00 (1H, dd, J = 1.8, 8.4), 8.08 (1H, dd, J = 1.8, 8.4), 8.33 (1H, d, J = 8.8), 8.44 (1H, d, J = 8.8), 8.75 (2H, d, J = 9.0).

96c) 6-{3-オキシ-3-[4-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イ

ル)-1-ピペリジニル]プロピル}スルホニル-2-ナフトニトリル

実施例96b)で得た3-(6-シアノ-2-ナフチル)スルホニルプロパン酸(0.35 g)と3-(4-ピペリジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン2塩酸塩(0.34 g)をもちいて、実施例89b)と同様の方法にて題記化合物(0.42 g, 68%)を得た。

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.35-1.75 (2H, m), 1.80-2.00 (6H, m), 2.55-2.63 (2H, m), 2.83-2.91 (4H, m), 3.10 (1H, m), 3.56 (1H, m), 3.70 (1H, m), 3.78 (2H, t, J = 5.7), 3.86 (1H, d, J = 12.9), 4.47 (1H, d, J = 12.9), 6.50 (1H, s), 7.95-8.14 (4H, m), 8.43 (1H, s), 8.54 (1H, s).

【0152】

実施例97

6-{3-オキシ-3-[4-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1-ピペリジニル]プロピル}スルホニル-2-ナフトアミド

97a) 3-(6-カルバモイル-ナフタレン-2-スルホニル)-プロパン酸tert-ブチル

実施例96a)で得た3-(6-シアノ-2-ナフチル)スルホニルプロパン酸tert-ブチル(1.1 g)のDMSO溶液(20 mL)に過酸化水素水(4 mL)と炭酸カリウム(0.7 g)を加え、室温にて20分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で希釈、有機層を分取、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮し、題記化合物を無色固体(0.88 g, 76%)として得た。

NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 1.36 (9H, s), 2.70 (2H, t, J = 7.0), 3.48 (2H, t, J = 7.0), 6.20 (1H, br), 6.55 (1H, br), 7.91 (1H, dd, J = 1.8, 8.8), 8.02-8.10 (3H, m), 8.42 (1H, s), 8.47 (1H, br).

97b) 3-(6-カルバモイル-ナフタレン-2-スルホニル)-プロパン酸

実施例97a)で得た3-(6-カルバモイル-2-ナフチル)スルホニルプロパン酸tert-ブチル(0.85 g)を用いて、実施例94c)と同様の方法を用いて題記化合物(0.73 g, 定量的)を得た。

NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ : 2.59 (2H, t, J = 7.0), 3.63 (2H, t, J = 7.0), 7.64 (1H, br), 7.97 (1H, dd, J = 1.8, 8.4), 8.11 (1H, dd, J = 1.8, 8.4), 8.26-8.32 (3H, m), 8.63 (2H, br).

97c) 6-{3-オキシ-3-[4-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イ

ル)-1-ピペリジニル]プロピル}スルホニル-2-ナフトアミド

実施例97b)で得た3-(6-カルバモイル-2-ナフチル)スルホニルプロパン酸(0.35 g)と3-(4-ピペリジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン 2 塩酸塩(0.32 g)をもちいて、実施例89b)と同様の方法にて題記化合物(0.41 g, 73%)を得た。

NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.38-1.67 (2H, m), 1.88-2.05 (6H, m), 2.61-2.71 (2H, m), 2.84-2.97 (4H, m), 3.15 (1H, m), 3.57-3.62 (2H, m), 3.81 (2H, t, $J = 5.7$), 3.93 (1H, d, $J = 14.1$), 4.55 (1H, d, $J = 14.1$), 6.56 (1H, s), 7.79 (1H, dd, $J = 1.2, 8.4$), 8.02-8.13 (3H, m), 8.34 (1H, s), 8.56 (1H, s).

元素分析 $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot 0.1$ イソプロピルエーテル として

理論値 (%) C, 61.11; H, 6.44; N, 10.72.

実測値 (%) C, 61.33; H, 6.28, N, 10.56.

【0 1 5 3】

実施例98

3-(1-{3-[(6-エチル-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン塩酸塩

実施例94d)で得た3-{1-[3-(6-ビニル-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-ピペリジニル}-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン塩酸塩(0.2 g)とパラジウム-炭素(0.04 g)のメタノール溶液(4 mL)を水素雰囲気下、1時間攪拌した。不溶物をろ去して濃縮、題記化合物を得た(0.2 g, 99%)。

NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.35 (3H, t, $J = 7.8$), 1.42-1.63 (2H, m), 1.88-1.99 (6H, m), 2.60-2.69 (2H, m), 2.83-2.91 (6H, m), 3.12 (1H, m), 3.53-3.59 (2H, m), 3.80 (2H, t, $J = 6.0$), 3.91 (1H, d, $J = 13.2$), 4.56 (1H, d, $J = 13.2$), 6.65 (1H, s), 7.51 (1H, dd, $J = 1.8, 8.7$), 7.73 (1H, s), 7.83-7.97 (3H, m), 8.45 (1H, s).

元素分析 $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3\text{SHCl} \cdot 1.25\text{H}_2\text{O}$ として

理論値 (%) C, 60.21; H, 6.83; N, 7.80.

実測値 (%) C, 60.29; H, 6.77, N, 7.53.

【0 1 5 4】

実施例99

7-アセチル-3-{1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-ピペリジニル}-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン

99a) 4-(7-アセチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル

実施例85a)で得られた4-イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル(1.0 g)と無水酢酸(1.0 mL)、パラジウム-炭素(0.2 g)の酢酸エチル溶液(5 mL)を水素雰囲気下、室温で3日間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮、残留物をクロマトグラフィーで精製し、題記化合物を淡黄色固体(0.47 g, 41%)として得た。

NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 1.51-1.89 (4H, m), 2.19 (3H, s), 2.59 (1H, m), 2.76-2.85 (2H, m), 3.87 (2H, t, $J = 5.4$), 4.04 (2H, t, $J = 5.4$), 4.18-4.22 (2H, m), 4.74 (2H, s), 6.76 (1H, s).

99b) 7-アセチル-3-{1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-ピペリジニル}-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン

実施例99a)で得た4-(7-アセチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル(0.45 g)のトルエン溶液(5 mL)にトリフルオロ酢酸(5 mL)を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液を濃縮後、残留物をアセトニトリルに溶解し、DBU(0.41 g), トリエチルアミン(0.56 mL)を加えた。この溶液を、3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピオン酸(0.45 g), WSC(0.43 g), HOBt (0.35 g)のアセトニトリルけん濁液(10 mL)に加え12時間攪拌した。反応液を減圧濃縮、残留物をクロロホルムと飽和重曹水に溶解させ、クロロホルム層を分取、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去した。残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、題記化合物を白色無晶形固体(0.39 g, 54%)として得た。

NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.45-1.65 (2H, m), 1.88-2.00 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.61-2.78 (3H, m), 2.91 (2H, t, $J = 8.4$), 3.15 (1H, t, $J = 14.4$), 3.56 (2H, t, $J = 8.4$), 3.84-4.10 (4H, m), 4.58 (1H, d, $J = 13.5$), 4.75 (2H, s), 6.74 (1H, s), 7.59 (1H, dd, $J = 1.2, 8.7$), 7.90-7.96 (4H, m), 8.48

(1H, s).

【0155】

実施例100

(6-{3-オキソ-3-[4-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1-ピペリジニル]プロピル}スルホニル-2-ナフチル)メチルアミン 二塩酸塩

100a) 3-((6-ホルミル-2-ナフチル)スルホニル)プロパン酸tert-ブチル

実施例94b)で得た3-(6-ビニル-2-ナフチル)スルホニルプロパン酸tert-ブチル (5.5 g)、過ヨウ素酸ナトリウム (13.8 g) のアセトニトリル-アセトン-水溶液 (1:1, 300 mL) に酸化オスミウム (10% enmicrocapsulated, 1.1 g) を加え、室温で2日間攪拌した。不溶物をろ去、ろ液の有機溶媒を減圧留去した。残留物を酢酸エチルで抽出、飽和炭酸水素ナトリウム、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、題記化合物を淡黄色固体 (2.56 g, 46%) として得た。

NMR (300 MHz CDCl_3) δ : 0.36 (9H, s), 2.72 (2H, t, $J = 8.0$), 3.50 (2H, t, $J = 8.0$), 8.00 (1H, dd, $J = 1.2, 8.8$), 8.12-8.23 (3H, m), 8.45 (1H, s), 8.55 (1H, s), 10.24 (1H, s).

100b) 3-(6-ヒドロキシメチル-2-ナフチル)スルホニルプロパン酸tert-ブチル

実施例100a)で得た3-((6-ホルミル-2-ナフチル)スルホニル)プロパン酸tert-ブチル (2.0 g) のエタノール溶液にテトラヒドロホウ素酸ナトリウム (0.46 g) を加え、室温にて30分間攪拌した。反応液の濃縮、残留物を酢酸エチルに溶解させ、1N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム、飽和食塩水の順で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮し、題記化合物を無色固体 (2.0 g, 99%) として得た。

NMR (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.36 (9H, s), 2.12 (1H, t, $J = 5.8$), 2.67 (2H, t, $J = 7.8$), 3.45 (2H, t, $J = 7.8$), 4.92 (2H, d, $J = 5.8$), 7.61 (1H, dd, $J = 1.8, 8.8$), 7.83 (1H, dd, $J = 1.8, 8.8$), 7.91-7.98 (3H, m), 8.42 (1H, s).

100c) 3-(6-アジド-2-ナフチル)スルホニルプロパン酸tert-ブチル

実施例100b)で得た3-(6-ヒドロキシメチル-2-ナフチル)スルホニルプロパン酸tert-ブチル (0.46 g) とピリジン (0.30 mL) のジクロロメタン溶液 (10 mL) に、氷

冷下、塩化メタンスルホン(0.15 mL)を加えた。2時間後、反応液に氷を加え、酢酸エチルと水で希釈した。有機層を分取、飽和炭酸水素ナトリウム、飽和食塩水の順で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮した。残留物をアセトン(10 mL)に溶解し、臭化リチウム(1.0 g)を加えた。3時間後、酢酸エチルと水で希釈し、有機層を分取、飽和炭酸水素ナトリウム、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムの順で乾燥、濃縮した。残留物をDMF(10 mL)に溶解させ、アジ化アトリウム(0.19 g)を加え12時間撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で希釈し、有機層を分取、飽和炭酸水素ナトリウム、飽和食塩水の順で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮し、題記化合物を無色無晶形固体(0.32 g, 73%)として得た。

NMR (200 MHz, CDCl_3) δ : 0.35 (9H, s), 2.69 (2H, t, $J = 7.8$), 3.47 (2H, t, $J = 7.8$), 4.59 (2H, s), 7.61 (1H, d, $J = 1.4$), 7.90 (2H, dd, $J = 1.4$, 8.8), 8.01-8.06 (2H, m), 8.49 (1H, br).

100d) 3-(6-アジド-2-ナフチル)スルホンプロパン酸

実施例100c)で得た3-(6-アジド-2-ナフチル)スルホンプロパン酸tert-ブチル(0.24 g)をギ酸(5 mL)に溶解させ、室温にて2時間撹拌した。反応液を濃縮し、題記化合物を白色固体(0.22 g, 99%)として得た。

NMR (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.57 (2H, t, $J = 7.8$), 3.61 (2H, t, $J = 7.8$), 4.73 (2H, s), 7.69 (1H, dd, $J = 1.8$, 8.4), 7.92 (1H, dd, $J = 1.8$, 8.8), 8.09 (1H, s), 8.19-8.29 (2H, m), 8.59 (1H, s).

100e) 3-{1-[3-(6-アジド-2-ナフチル)スルホンプロパノイル]-4-ピペリジニル}-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン

実施例100d)で得た3-(6-アジド-2-ナフチル)スルホンプロパン酸(0.22 g)と3-(4-ピペリジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン2塩酸塩(0.23 g)をもちいて、実施例89b)と同様の方法にて題記化合物(0.26 g, 74%)を得た。

NMR (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.40-1.72 (2H, m), 1.82-2.05 (6H, m), 2.65 (1H, m), 2.83-2.94 (3H, m), 3.07-3.30 (3H, m), 3.53-3.61 (2H, m), 3.81 (2H, t, $J = 5.8$), 3.91 (1H, d, $J = 13.4$), 4.56 (1H, d, $J = 13.4$), 5.32 (2H, s), 6.65 (1H, s), 7.61 (1H, dd, $J = 2.2$, 8.8), 7.88-8.05 (4H, m), 8.50 (1H, s).

100f) (6-{3-オキソ-3-[4-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1-ピペリジニル]プロピル}スルホニル-2-ナフチル)メチルアミン二塩酸塩

実施例100e)で得た3-{1-[3-(6-アジド-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-ピペリジニル}-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン(0.25 g)とパラジウム-炭素(0.05 g)のメタノール溶液を(5 mL)水素雰囲気下、2時間撹拌した。不溶物をろ去、ろ液を濃縮し残留物をクロマトグラフィーにより精製、飽和塩酸-エタノール溶液で処理して題記化合物(0.27 g, 定量的)を得た。

NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.26 (1H, m), 1.44 (1H, m), 1.81-1.98 (6H, m), 2.58 (1H, m), 2.76 (2H, t, $J = 6.9$), 2.93-2.97 (3H, m), 3.08 (1H, t, $J = 14.2$), 3.88 (1H, d, $J = 14.2$), 4.03-4.07 (2H, m), 4.25-4.34 (3H, m), 7.33 (1H, s), 7.84 (1H, dd, $J = 1.5, 8.7$), 7.97 (1H, dd, $J = 1.8, 8.7$), 8.16-8.19 (2H, m), 8.27 (1H, d, $J = 7.8$), 8.63 (1H, s)

【0156】

実施例101

1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-[(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]ピペリジン塩酸塩

101a) 4-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル

2-メチルイミダゾール(1.8 g)と4-ブロモメチル-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル(DeVita, Robert J., D. et. al., Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 1999, 9, p.261)(8.5 g)のDMF溶液(100 mL)に水素化ナトリウム(0.87 g, 60% in oil)を加え、80℃にて12時間撹拌した。反応液を濃縮し、残留物をクロロホルムに溶解、炭酸カリウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーにて精製し、題記化合物を茶色油状物質(0.43 g, 7%)として得た。

NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.13-1.28 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.57-1.63 (4H, m), 1.82 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.65 (2H, t, $J = 12.9$), 3.71 (2H, d, $J = 7.5$), 4.16 (2H, Br), 6.78 (1H, d, $J = 1.5$), 6.91 (1H, d, $J = 1.5$).

101b) 1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-(2-メチル-1H-

イミダゾール-1-イル)メチルピペリジン塩酸塩

実施例101a)で得た4-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル(0.42 g)と3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピオン酸(0.45 g)を用いて、実施例81b)と同様の方法にて題記化合物を無色固体(0.55 g, 74%)として得た。

NMR (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.00-1.24 (2H, m), 1.48 (1H, m), 1.63-1.77 (4H, m), 2.37 (3H, s), 2.49 (1H, t, $J = 13.2$), 2.83-2.90 (2H, m), 2.98 (1H, t, $J = 13.2$), 3.47-3.60 (2H, m), 3.80-3.88 (3H, m), 4.49 (1H, d, $J = 11.4$), 6.79 (1H, s), 6.91 (1H, s), 7.59 (1H, dd, $J = 1.8, 9.0$), 7.90-7.96 (4H, m), 8.47 (1H, s)

【 0 1 5 7 】

実施例102

1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-[2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)エチル]ピペリジン 塩酸塩

102a) 4-[2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)エチル]-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル

4-(2-プロモエチル)-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル(Dereck, B. et.al., Journal of Medicinal Chemistry, 1999, 42, p.4584) (6.46 g)と2-メチルイミダゾール(0.93 g)を用いて、実施例101a)と同様の方法にて題記化合物を茶色油状物質(5.45 g, 80%)として得た。

NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.13-1.28 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.57-1.63 (4H, m), 1.82 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.65 (2H, t, $J = 12.9$), 3.71 (2H, d, $J = 7.5$), 4.16 (2H, Br), 6.78 (1H, d, $J = 1.5$), 6.91 (1H, d, $J = 1.5$).

102b) 1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-[2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)エチル]ピペリジン

実施例101a)で得た4-[2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)エチル]-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル(0.43 g)と3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピオン酸(0.45 g)を用いて、実施例81b)と同様の方法にて題記化合物を無色固体(0.52 g, 69%)として得た。

NMR (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.00–1.24 (2H, m), 1.48 (1H, m), 1.63–1.77 (4H, m), 2.37 (3H, s), 2.49 (1H, t, $J = 13.2$), 2.83–2.90 (2H, m), 2.98 (1H, t, $J = 13.2$), 3.47–3.60 (2H, m), 3.80–3.88 (3H, m), 4.49 (1H, d, $J = 11.4$), 6.79 (1H, s), 6.91 (1H, s), 7.59 (1H, dd, $J = 1.8, 9.0$), 7.90–7.96 (4H, m), 8.47 (1H, s).

元素分析 $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_3\text{SCl} \cdot \text{HCl} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として

理論値 (%) C, 55.97; H, 5.77; N, 8.16.

実測値 (%) C, 55.98; H, 5.74; N, 8.16.

【0158】

実施例103

5-クロロ-2-(3-{4-[2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)エチル]-1-ピペリジニル}-3-オキソプロピル)スルホニル-1H-インドール

103a) 5-クロロ-2-(3-{4-[2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)エチル]-1-ピペリジニル}-3-オキソプロピル)スルホニル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

実施例101a)で得た4-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル(0.59 g)と 3-(1-tert-ブトキシカルボニル-5-クロロ-1H-インドール-2-イル)スルホニルプロパン酸(0.78 g)を用いて、実施例85b)と同様の方法にて題記化合物(0.64 g, 57%)を得た。

NMR (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.00–1.05 (2H, m), 1.53 (1H, m), 1.62–1.75 (4H, m), 1.73 (9H, m), 2.37 (3H, s), 2.50 (1H, t, $J = 13.2$), 2.87–3.04 (3H, m), 3.82–3.90 (3H, m), 4.00–4.08 (2H, m), 4.51 (1H, d, $J = 12.8$), 6.79 (1H, d, $J = 1.0$), 6.91 (1H, d, $J = 1.0$), 7.45 (1H, dd, $J = 1.8, 8.8$), 7.50 (1H, s), 7.65 (1H, d, $J = 1.8$) 1.99 (1H, d, $J = 8.8$).

103b) 5-クロロ-2-(3-{4-[2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)エチル]-1-ピペリジニル}-3-オキソプロピル)スルホニル-1H-インドール

実施例103a)で得た5-クロロ-2-(3-{4-[2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)エチル]-1-ピペリジニル}-3-オキソプロピル)スルホニル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.50 g)のジクロロメタン溶液(10 mL)にオリフルオロ酢酸(1

0 mL)を加え室温で2時間攪拌した。反応液に炭酸カリウムを加え塩基性にし、クロロホルムで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮し、題記化合物(0.37 g, 90%)を得た。

NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.74–0.84 (2H, m), 1.38–1.75 (5H, m), 2.27 (3H, s), 2.40 (1H, t, $J = 11.8$), 2.70 (2H, t, $J = 7.4$), 2.89 (1H, t, $J = 11.8$), 3.57–3.70 (3H, m), 3.86 (2H, t, $J = 7.4$), 4.15 (1H, d, $J = 11.8$), 6.74 (1H, s), 7.05 (1H, s), 7.14 (1H, s), 7.32 (1H, dd, $J = 2.0, 9.0$), 7.50 (1H, d, $J = 9.0$), 7.79 (1H, d, $J = 2.0$).

【0159】

実施例104

1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-[3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル]ピペリジン 塩酸塩

104a) 4-[3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル]-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル

4-(3-プロモプロピル)-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル(Siegel, M. G. et al., Tetrahedron, 1999, 55, p.11619) (2.0 g)と2-メチルイミダゾール(0.56 g)を用いて、実施例101a)と同様の方法にて題記化合物を茶色油状物質(2.05 g, 定量的)として得た。

NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.03–1.35 (4H, m), 1.45 (9H, s), 1.59–1.82 (5H, m), 2.37 (3H, s), 2.66 (2H, t, $J = 12.4$), 3.81 (2H, t, $J = 7.0$), 4.06 (2H, br), 6.80 (1H, d, $J = 1.4$), 6.90 (1H, d, $J = 1.4$).

104b) 1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-[3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル]ピペリジン 塩酸塩

実施例104a)で得られた4-[3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル]-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル(0.61 g)と3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピオン酸(0.60 g)を用いて、実施例81b)と同様の方法を用いて題記化合物(0.56 g, 53%)を得た。

NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.00–1.31 (4H, m), 1.52 (1H, m), 1.65–1.88 (4H, m), 2.37 (3H, s), 2.49 (1H, t, $J = 11.1$), 2.83–2.90 (2H, m), 3.00 (1H, t

, $J = 11.1$), 3.47-3.58 (2H, m), 3.84 (1H, d, $J = 14.1$), 4.02 (2H, t, $J = 6.9$), 4.51 (1H, d, $J = 14.1$), 7.05 (1H, s), 7.05 (1H, s), 7.28 (1H, s), 7.61 (1H, dd, $J = 2.1, 9.0$), 7.89-7.97 (4H, m), 8.47 (1H, s).

【0160】

実施例105

1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-[3-(2-エチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル]ピペリジン塩酸塩

105a) 4-[3-(2-エチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル]-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル

4-(3-ブモプロピル)-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル(2.0 g)と2-エチルイミダゾール(0.66 g)を用いて、実施例101a)と同様の方法にて題記化合物を茶色油状物質(2.06 g, 98%)として得た。

NMR (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.03-1.38 (6H, m), 1.45 (9H, s), 1.60-1.82 (3H, s), 2.61-2.72 (4H, m), 3.82 (2H, t, $J = 7.0$), 4.07 (2H, br), 6.80 (1H, d, $J = 1.4$), 6.94 (1H, d, $J = 1.4$).

105b) 1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-[3-(2-エチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル]ピペリジン 塩酸塩

実施例105a) で得られた4-[3-(2-エチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル]-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル(0.61 g)と3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピオン酸(0.60 g)を用いて、実施例81b)と同様の方法を用いて題記化合物(0.50 g, 46%)を得た。

NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.95-1.25 (2H, m), 1.20-1.27 (2H, m), 1.34 (3H, t, $J = 7.5$), 1.43 (1H, m), 1.64-1.76 (4H, m), 2.47 (1H, t, $J = 13.2$), 2.65 (2H, q, $J = 7.5$), 2.83-2.88 (2H, m), 2.97 (1H, t, $J = 13.2$), 3.52-3.58 (2H, m), 3.82 (2H, t, $J = 7.2$), 4.47 (1H, d, $J = 13.5$), 6.79 (1H, d, $J = 1.0$), 6.94 (1H, $J = 1.0$), 7.59 (1H, dd, $J = 2.4, 8.7$), 7.89-7.96 (4H, m), 8.47 (1H, s).

【0161】

実施例106

1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-[2-(2-エチル-1H-イミダゾール-1-イル)エチル]ピペリジン 塩酸塩

実施例106a)で得た4-(2-ブロモエチル)-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル(3.0 g)と2-エチルイミダゾール(1.0 g)を用いて、実施例101a)と同様の方法にて題記化合物を茶色油状物質(1.55 g, 52%)として得た。

NMR (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.18-1.38 (7H, m), 1.46 (9H, s), 1.63-1.74 (3H, m), 2.61-2.88 (4H, m), 3.87 (2H, t, $J = 7.8$), 4.08 (2H, d, $J = 14.2$), 6.80 (1H, d, $J = 1.0$), 6.94 (1H, d, $J = 1.0$).

106b) 1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-[2-(2-エチル-1H-イミダゾール-1-イル)エチル]ピペリジン 塩酸塩

実施例106a)で得られた4-[2-(2-エチル-1H-イミダゾール-1-イル)エチル]-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル(0.58 g)と3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピオン酸(0.66 g)を用いて、実施例81b)と同様の方法を用いて題記化合物(0.29 g, 28%)を得た。

NMR (300 MHz CDCl_3) δ : 1.02-1.27 (2H, m), 1.35 (3H, t, $J = 7.2$), 1.50 (1H, m), 1.64-1.84 (4H, m), 2.49 (1H, t, $J = 10.8$), 2.68 (2H, q, $J = 7.2$), 2.84-2.90 (2H, m), 2.99 (1H, t, $J = 10.8$), 3.50-3.59 (2H, m), 3.81-3.89 (3H, m), 4.50 (1H, $J = 13.5$), 6.79 (1H, d, $J = 1.2$), 6.95 (1H, d, $J = 1.2$), 7.59 (1H, dd, $J = 1.5, 9.3$), 7.89-7.94 (4H, m), 8.48 (1H, s).

【0162】

実施例107

5-クロロ-2-(3-{4-[2-(2-エチル-1H-イミダゾール-1-イル)エチル]-1-ピペリジニル}-3-オキソプロピル)スルホニル-1H-インドール

107a) 5-クロロ-2-(3-{4-[2-(2-エチル-1H-イミダゾール-1-イル)エチル]-1-ピペリジニル}-3-オキソプロピル)スルホニル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

実施例106a)で得た4-(2-エチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル(0.58 g)と3-(1-tert-ブトキシカルボニル-5-クロロ-1H-インドール-2-イル)スルホニルプロパン酸(0.85 g)を用いて、実施例85b)と

同様の方法にて題記化合物(0.62 g, 54%)を得た。

NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.05–1.21 (2H, m), 1.35 (3H, t, $J = 7.5$), 1.52 (1H, m), 1.53–1.73 (4H, m), 1.73 (9H, s), 2.49 (1H, t, $J = 9.9$), 2.65 (2H, q, $J = 7.5$), 2.88–3.03 (3H, m), 3.81–3.89 (3H, m), 4.02–4.08 (2H, m), 4.51 (1H, d, $J = 13.2$), 6.79 (1H, s), 6.95 (1H, s), 7.43–7.53 (2H, m), 7.63 (1H, m), 8.98 (1H, d, $J = 9.0$).

107b) 5-クロロ-2-(3-{4-[2-(2-エチル-1H-イミダゾール-1-イル)エチル]-1-ピペリジニル}-3-オキソプロピル)スルホニル-1H-インドール

実施例107a)で得た5-クロロ-2-(3-{4-[2-(2-エチル-1H-イミダゾール-1-イル)エチル]-1-ピペリジニル}-3-オキソプロピル)スルホニル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.60 g)を用いて、実施例103b)と同様の方法にて題記化合物(0.45 g, 91%)を得た。

NMR (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.75–0.85 (2H, m), 1.19 (3H, t, $J = 7.4$), 1.49–1.62 (5H, m), 2.40 (1H, t, $J = 11.8$), 2.48–2.52 (2H, m), 2.57 (2H, q, $J = 7.4$), 2.70 (2H, t, $J = 7.0$), 2.89 (1H, t, $J = 11.8$), 3.57–3.76 (3H, m), 3.85 (2H, t, $J = 7.0$), 4.16 (1H, d, $J = 11.8$), 6.73 (1H, d, $J = 1.4$), 7.02 (1H, d, $J = 1.4$), 7.14 (1H, s), 7.32 (1H, dd, $J = 1.8, 8.8$), 7.51 (1H, d, $J = 8.8$), 7.90 (1H, d, $J = 1.8$).

【0163】

実施例108

1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-[2-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)エチル]ピペリジン

108a) 4-[2-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)エチル]-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル

4,5-ジメチルイミダゾール(特開昭60-56961号公報)(0.66 g)と4-(2-ブロモエチル)-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル(2.0 g)を用いて、実施例101a)と同様の方法にて題記化合物を茶褐色油状物質(0.38 g, 18%)として得た。

NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.07–1.91 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.59–1.70 (5H, m), 2.11 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.67 (2H, t, $J = 11.4$), 3.81 (2H, t, $J =$

7.0), 4.07-4.14 (2H, m), 7.30 (1H, s).

108b) 1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-[2-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)エチル]ピペリジン

実施例108a)で得た4-[2-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)エチル]-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル(0.38 g)と3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピオン酸(0.37 g)を用いて、実施例85b)と同様の方法を用いて題記化合物(0.36 g, 57%)を得た。

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.04-1.23 (2H, m), 1.48 (1H, m), 1.60-1.77 (4H, m), 2.11 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.49 (1H, t, J = 13.2), 2.83-2.90 (2H, m), 2.99 (1H, t, J = 13.2), 3.50-3.58 (2H, m), 3.79-3.84 (3H, m), 4.49 (1H, d, J = 13.2), 7.30 (1H, s), 7.59 (1H, dd, J = 2.4, 9.0), 7.89-7.94 (4H, m), 8.47 (1H, s).

元素分析 C₂₅H₃₀N₃O₃SCl·0.5H₂Oとして

理論値 (%) C, 60.41; H, 6.29; N, 8.45.

実測値 (%) C, 60.40; H, 6.42; N, 8.22.

【0164】

実施例109

1-[3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル)-4-[2-(2,4,5-トリメチル-1H-イミダゾール-1-イル)エチル]ピペリジン

109a) 4-[2-(2,4,5-トリメチル-1H-イミダゾール-1-イル)エチル]-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル

2,4,5-トリメチルイミダゾール(特開昭60-56961号公報)(1.8 g)と4-(2-ブロモエチル)-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル(4.77 g)を用いて、実施例101a)と同様の方法にて題記化合物を茶褐色油状物質(1.18 g, 23%)として得た。

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.07-1.91 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.59-1.70 (5H, m), 2.08 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.69 (2H, t, J = 11.4), 3.72 (2H, t, J = 7.0), 4.07-4.14 (2H, m).

109b) 1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-[2-(2,4,5-トリメチル-1H-イミダゾール-1-イル)エチル]ピペリジン

実施例109a)で得た4-[2-(2,4,5-トリメチル-1H-イミダゾール-1-イル)エチル]-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル(0.73 g)と3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピオン酸(0.70 g)を用いて、実施例85b)と同様の方法を用いて題記化合物(0.39 g, 33%)を得た。

NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.07-1.23 (2H, m), 1.51-1.55 (3H, m), 1.70-1.79 (2H, m), 2.07 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.51 (1H, t, $J = 12.6$), 2.84-2.90 (2H, m), 2.97 (1H, t, $J = 12.6$), 3.50-3.57 (2H, m), 3.71 (2H, t, $J = 7.8$), 3.83 (1H, d, $J = 13.2$), 7.59 (1H, dd, $J = 2.1, 9.0$), 7.88-7.96 (4H, m), 8.47 (1H, s).

【0165】

実施例110

1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシピペリジン

110a) 4-(2-メチル-1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル

4-ヒドロキシメチル-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル(0.50 g)のDMF溶液(20 mL)に水素化ナトリウム(0.12 g, 60% in oil)を加え15分攪拌した後、4-クロロメチル-2-メチル-1-トリチル-1H-イミダゾール(Cordi, A. A. et. al., European Journal of Medicinal Chemistry, 1990, 25, p.557)(0.93 g)のDMF溶液(10 mL)を加えた。12時間後、反応液を濃縮、残留物を酢酸エチルに溶解させ、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、題記化合物(0.58 g, 43%)を得た。

NMR (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 1.45-1.63 (2H, m), 1.72 (3H, s), 1.83-1.91 (2H, m), 2.92-3.05 (2H, m), 3.58 (1H, m), 3.79-3.90 (2H, m), 4.02 (2H, s), 6.68 (1H, s), 7.10-7.17 (6H, m), 7.26-7.39 (9H, m).

110b) 1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシピペリジン

実施例110a)で得られた4-(2-メチル-1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル(0.57 g)をメタノール(10 mL)-1N

塩酸(5 mL)中、80℃にて12時間撈拌した。反応液をジエチルエーテルと水の二層に注ぎ込み、水槽を分取、濃縮した。残留物にDBU(0.32 mL)、トリエチルアミン(0.44 mL)を加えアセトニトリル(10 mL)に溶解し、この溶液を3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピオン酸(0.32 g)、WSC(0.30 g)、HOBt (0.24 g)のアセトニトリルけん濁液(10 mL)に加え12時間撈拌した。反応液を減圧濃縮、残留物をクロロホルムと飽和重曹水に溶解させ、クロロホルム層を分取、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去した。残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、題記化合物(0.27 g, 54%)を得た。

NMR (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.65-1.84 (4H, m), 2.42 (3H, s), 2.86 (2H, t, $J = 8.4$), 3.18-3.26 (2H, m), 3.55 (2H, t, $J = 8.4$), 3.58-3.72 (2H, m), 3.83 (1H, m), 4.46 (2H, s), 6.87 (1H, s), 7.59 (1H, dd, $J = 2.0, 9.0$), 7.92-7.97 (4H, m), 8.47 (1H, s).

【0166】

実施例111

1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-[2-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)エチル]ピペリジン

111a) 4-[(Z)-2-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)ビニル]-1-ピペリジんカルボン酸tert-ブチル

4-ホルミル-1-トリチル-1H-イミダゾール(Kelly, J. L. et. al., Journal of Medicinal Chemistry, 1977, 20, p.721) (0.63 g)とヨウ化4-(1-ピペリジんカルボン酸tert-ブチル)メチルトリフェニルホスホニウム(国際公開第99/24421号パンフレット)(1.0 g)のTHF溶液(35 mL)にカリウムtert-ブトキシド(0.21 g)を加えた。12時間後、反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液の二層溶液に注ぎ込み、有機層を分取、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、題記化合物(0.45 g, 51%)を得た。

NMR (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.20-1.36 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.64-1.69 (2H, m), 2.67 (2H, t, $J = 12.2$), 3.05 (1H, m), 4.01 (2H, d, $J = 12.8$), 5.32 (1H, dd, $J = 9.0, 11.6$), 6.16 (1H, d, $J = 11.6$), 6.69 (1H, s), 7.10-7.20

(6H, m), 7.30-7.36 (9H, m), 7.43 (1H, s).

111b) 4-[2-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)エチル]-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル

実施例111a)で得た4-[(Z)-2-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)ビニル]-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル(0.43 g)と酸化白金(0.08 g)のメタノールけんだく液(20 mL)を水素雰囲気下、室温にて1時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮して題記化合物(0.43 g, 99%)を得た。

NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 1.05-1.17 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.51-1.66 (5H, m), 2.52-2.68 (4H, m), 4.04 (2H, d, J = 13.5), 6.49 (1H, s), 7.11-7.18 (6H, s), 7.29-7.35 (10H, m).

111c) 1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-[2-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)エチル]ピペリジン

実施例111b)で得られた4-[2-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)エチル]-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル(0.43 g)のアセトニトリル溶液(10 mL)にヨウ化メチル(1 mL)を加え12時間攪拌した。反応液を濃縮、メタノール(10 mL)に溶解させ、1N塩酸(5 mL)を加え80℃にて3時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルと水の二層に空け、水槽を分取、濃縮した。残留物にDBU (0.25 mL), トリエチルアミン(0.35 mL)を加えアセトニトリル(10 mL)に溶解し、この溶液を(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピオン酸(0.25 g)、WSC(0.24 g)、HOBt (0.19 g)のアセトニトリルけん濁液(10 mL)に加えて12時間攪拌した。反応液を減圧濃縮、残留物をクロロホルムと飽和重曹水に溶解させ、クロロホルム層を分取、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去した、残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、題記化合物(0.29 g, 74%)を得た。

NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 1.05-1.28 (2H, m), 1.57-1.66 (3H, m), 1.73-1.86 (2H, m), 2.53-2.60 (2H, m), 2.85-3.07 (3H, m), 3.53-3.62 (2H, m), 3.56 (3H, s), 3.85 (1H, d, J = 13.8), 4.51 (1H, d, J = 13.8), 6.78 (1H, s), 7.40 (1H, s), 7.51 (1H, dd, J = 1.8, 8.8), 7.90-7.99 (4H, m), 8.50 (1H, s)

元素分析 C₂₄H₂₈N₃O₃SCl·0.5H₂O として

理論値 (%) C, 59.68; H, 6.05; N, 8.70.

実測値 (%) C, 59.58; H, 6.14; N, 8.43.

【0167】

実施例112

1-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-[(Z)-2-(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)エテニル]ピペリジン

112a) 4-[(Z)-2-(2-メチル-1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)ビニル]-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル

2-メチル-4-ホルミル-1-トリチル-1H-イミダゾール(EP 451538(1991))(3.3 g)とヨウ化4-(1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル)メチルトリフェニルホスホニウム(5.0 g)を用いて、実施例111a)と同様の方法にて題記化合物を無色無晶形固体(1.0 g, 22%)として得た。

NMR (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.20-1.31 (2H, m), 1.46 (3H, s), 1.56-1.63 (2H, m), 2.49-2.62 (3H, m), 3.97 (2H, d, $J = 12.4$), 5.28 (1H, dd, $J = 8.8, 11.8$), 6.18 (1H, d, $J = 11.8$), 6.61 (1H, s), 7.13-7.20 (6H, m), 7.30-7.37 (9H, m).

112b) 1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-[(Z)-2-(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)エテニル]ピペリジン

実施例112a)で得た4-[(Z)-2-(2-メチル-1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)ビニル]-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル(0.39 g)と3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピオン酸(0.22 g)を用いて、実施例85b)と同様の方法にて題記化合物を無色無晶形固体(0.25 g, 73%)として得た。

NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.94-1.14 (2H, m), 1.19-1.26 (2H, m), 1.42 (1H, m), 1.64-1.76 (4H, m), 2.37 (3H, s), 2.47 (1H, m), 2.83-2.88 (2H, m), 2.96 (1H, m), 3.52-3.58 (2H, m), 3.79-3.84 (3H, m), 4.47 (1H, d, $J = 12.8$), 6.79 (1H, d, $J = 1.2$), 6.91 (1H, d, $J = 1.2$), 7.59 (1H, dd, $J = 1.8, 8.7$), 7.89-7.96 (4H, m), 8.47 (1H, s).

【0168】

実施例113

1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-[(Z)-2-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)エテニル]ピペリジン

実施例112a)で得た4-[(Z)-2-(2-メチル-1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)ビニル]-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル(0.50 g)を用いて、実施例111c)と同様の方法にて題記化合物を無色無晶形固体(0.16 g, 35%)として得た。

NMR (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.22-1.35 (2H, m), 1.65-1.82 (3H, m), 2.39 (3H, s), 2.59 (1H, t, $J = 11.2$), 2.82-2.92 (2H, m), 3.08 (1H, t, $J = 11.2$), 3.45 (3H, s), 3.52-3.62 (2H, m), 3.82 (1H, d, $J = 11.2$), 4.47 (1H, d, $J = 11.8$), 5.44 (1H, d, $J = 9.6, 11.4$), 6.05 (1H, d, $J = 11.4$), 6.88 (1H, s), 7.59 (1H, dd, $J = 2.2, 11.2$), 7.92-7.97 (4H, m), 8.48 (1H, s).

元素分析 $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_3\text{SCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

理論値 (%) C, 58.83; H, 5.76; N, 8.58.

実測値 (%) C, 59.01; H, 5.46; N, 8.84.

【0169】

実施例114

1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)メトキシピペリジン

実施例110a)で得た4-(2-メチル-1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル(0.50 g)を用いて、実施例111c)と同様の方法にて題記化合物を無色無晶形固体(0.20 g, 44%)として得た。

NMR (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.42-1.61 (2H, m), 1.70-1.84 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.84-2.89 (2H, m), 3.18-3.28 (2H, m), 3.53 (3H, s), 3.51-3.67 (4H, m), 3.77-3.84 (1H, m), 4.46 (2H, s), 6.85 (1H, s), 7.58 (1H, dd, $J = 1.8, 8.7$), 7.88-7.95 (4H, m), 8.46 (1H, s).

元素分析 $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_4\text{SCl} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として

理論値 (%) C, 58.29; H, 5.81; N, 8.50.

実測値 (%) C, 58.29; H, 5.67; N, 8.56.

【0170】

実施例115

1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-[2-(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ピペリジン

実施例112b)で得た1-[3-[6-クロロ-2-ナフチル]スルホニルプロパノイル]-4-[(Z)-2-(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)エテニル]ピペリジン(0.1 g)と酸化白金(0.01 g)のTHF溶液(2 mL)素雰囲気下、6時間攪拌した。不溶物をろ去、ろ液を濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィーにて精製して題記化合物を無色無晶形固体(0.06 g, 60%)として得た。

NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.98-1.15 (2H, m), 1.53-1.60 (3H, m), 1.69-1.81 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.41-2.57 (3H, m), 2.82-2.88 (2H, m), 3.01 (1H, d, $J = 2.7, 13.2$), 3.52-3.58 (2H, m), 3.78 (1H, d, $J = 13.5$), 4.44 (1H, d, $J = 13.5$), 6.60 (1H, s), 7.60 (1H, dd, $J = 1.8, 8.7$), 7.88-7.96 (4H, m), 8.47 (1H, s).

【0171】

実施例116

1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-[2-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)エチル]ピペリジン

実施例113)で得た1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-[(Z)-2-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)エテニル]ピペリジン(0.5 g)を用いて、実施例115)と同様の方法にて題記化合物を無色無晶形固体(0.3 g, 60%)として得た。

NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.02-1.19 (2H, m), 1.53-1.57 (3H, m), 1.76 (2H, dd, $J = 15.9, 19.2$), 2.36 (3H, s), 2.45-2.53 (3H, m), 2.84-2.90 (2H, m), 2.98 (1H, m), 3.41 (3H, s), 3.53-3.59 (2H, m), 3.84 (1H, d, $J = 13.5$), 4.48 (1H, d, $J = 13.5$), 6.14 (1H, s), 7.59 (1H, dd, $J = 2.4, 9.3$), 7.89-7.96 (4H, m), 8.48 (1H, s).

元素分析 $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_3\text{SCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

理論値 (%) C, 60.41; H, 6.29; N, 8.45.

実測値 (%) C, 60.40; H, 6.12; N, 8.24.

【0172】

実施例117

1-(2-{1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-ピペリジニル}
エチル)-2-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール

117a) 4-[2-(2-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)
エチル]-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル

2-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール(特開昭49-31666号公
報)(0.93 g)と4-(2-ブromoエチル)-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル(2.0 g)
を用いて、101a)と同様の方法にて題記化合物を茶褐色油状物質(0.65 g, 27%)と
して得た。

NMR (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.13-1.19 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.50-1.80 (9H,
m), 2.33 (3H, s), 2.43-2.60 (4H, m), 2.60-2.78 (2H, m), 3.71 (2H, t, J =
7.2), 4.06 (2H, d, J = 14.2).

117b) 1-(2-{1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-ピペリジ
ニル}エチル)-2-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール

実施例117a)で得た4-[2-(2-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ベンゾイミダゾ
ール-1-イル)エチル]-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル(0.57 g)と(6-クロロ
-2-ナフチル)スルホニルプロピオン酸(0.56 g)を用いて、実施例85b)と同様の方
法を用いて題記化合物(0.60 g, 61%)を得た。

NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 10.7-1.19 (2H, m), 1.54-1.81 (10H, m), 2.34 (3H,
s), 2.42-2.45 (2H, m), 2.52-2.56 (2H, m), 2.87 (2H, dt, J = 3.0, 7.2),
3.01 (1H, dt, J = 2.7, 13.5), 3.52-3.60 (2H, m), 3.72 (2H, t, J = 7.5),
3.84 (1H, d, J = 12.9), 4.50 (1H, d, J = 12.9), 7.59 (1H, dd, J = 2.4, 9
.0), 7.89-7.96 (4H, m), 8.48 (1H, s).

【0173】

実施例118

1-(2-{1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-ピペリジニル}
エチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール

118a) 4-[2-(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)エチル]-1-
ピペリジンカルボン酸tert-ブチル

4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール(国際公開第99/25710号パンフレット)(0.84 g)と4-(2-プロモエチル)-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル(2.0 g)を用いて、実施例101a)と同様の方法にて題記化合物を茶褐色油状物質(1.37 g, 60%)として得た。

NMR (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.13-1.19 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.50-1.80 (9H, m), 2.43-2.728 (6H, m), 3.80 (2H, t, $J = 7.2$), 4.06 (2H, d, $J = 14.2$), 7.29 (1H, s).

118b) 1-(2-{1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-ピペリジニル}エチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール

実施例117a)で得た4-[2-(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)エチル]-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル(0.54 g)と3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピオン酸 (0.56 g) を用いて、実施例85b)と同様の方法を用いて題記化合物(0.46 g, 47%)を得た。

NMR (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.07-1.16 (2H, m), 1.48 (1H, m), 1.59-1.82 (9H, m), 2.45-2.48 (2H, m), 2.58-2.61 (2H, m), 2.83-2.90 (2H, m), 2.99 (1H, m), 3.13-3.25 (3H, m), 3.52-3.58 (2H, m), 3.81 (3H, m), 4.49 (1H, d, $J = 13.2$), 7.30 (1H, s), 7.59 1H, dd, $J = 2.1, 9.0$), 7.89-7.96 (4H, m), 8.47 (1H, s).

【0174】

実施例119

1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-[2-(1,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)エチル]ピペリジン

119a) 4-[(Z)-2-(5-メチル-1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)ビニル]-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル

5-メチル-1-トリチル-1H-イミダゾール-4-アルデヒド(Yuan, W. et. al., Journal of Medicinal Chemistry, 1993, 36, p.211)(3.3 g)とヨウ化4-(1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル)メチルトリフェニルホスホニウム(5.0 g)を用いて、実施例111a)と同様の方法にて題記化合物を無色無晶形固体(2.55 g, 56%)として得た。

NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.22-1.39 (2H, m), 1.45 (3H, s), 1.46 (9H, s), 1.77-1.82 (2H, m), 2.80-2.88 (2H, m), 3.66 (1H, m), 4.08 (2H, br), 5.29 (1H, dd, $J = 9.3, 11.7$), 6.04 (1H, d, $J = 11.7$), 7.13-7.17 (6H, m), 7.27-7.36 (9H, m).

119b) 4-[2-(1-トリチル-5-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)エチル]-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル

実施例119a)で得た4-[(Z)-2-(5-メチル-1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)ビニル]-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル(1.5 g)を用いて、実施例111b)と同様の方法にて題記化合物を無色無晶形固体(1.5 g, 99%)として得た。

NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.22-1.39 (2H, m), 1.45 (3H, s), 1.46 (9H, s), 1.77-1.82 (2H, m), 2.80-2.88 (2H, m), 3.66 (1H, m), 4.08 (2H, br), 5.29 (1H, dd, $J = 9.3, 11.7$), 6.04 (1H, d, $J = 11.7$), 7.13-7.17 (6H, m), 7.27-7.36 (9H, m).

119c) 1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-[2-(1,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)エチル]ピペリジン

実施例119b)で得られた4-[2-(1-トリチル-5-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)エチル]-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル(0.75 g)を用いて、実施例111c)と同様の方法を用いて題記化合物を無色無晶形固体(0.22 g, 33%)として得た。

NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.99-1.12 (2H, m), 1.37-1.52 (3H, m), 1.72-1.81 (4H, m), 2.15 (3H, s), 2.45-2.56 (3H, m), 2.84-2.90 (2H, dt, $J = 4.2, 6.9$), 2.99 (1H, dt, $J = 3.0, 12.3$), 3.51 (3H, s), 3.55 (2H, dt, $J = 4.2, 6.9$), 3.83 (1H, d, $J = 13.2$), 7.28 (1H, s), 7.59 (1H, dd, $J = 2.1, 9.0$), 7.89-7.94 (4H, m), 8.48 (1H, s).

元素分析 $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_3\text{SCl} \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$ として

理論値 (%) C, 59.87; H, 6.33; N, 8.38.

実測値 (%) C, 60.01; H, 6.33; N, 8.38.

【0175】

実施例120

1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-[2-(4-メチル-1H-イミ

ダゾール-5-イル)エチル]ピペリジン

実施例119b)で得られた4-[2-(1-トリチル-5-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)エチル]-1-ピペリジincarボン酸tert-ブチル(0.66 g)を用いて、実施例110b)と同様の方法を用いて題記化合物を無色無晶形固体(0.33 g, 57%)として得た。

NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.99-1.16 (2H, m), 1.51-1.59 (3H, m), 1.70-1.81 (2H, m), 2.18 (3H, s), 2.44-2.55 (3H, m), 2.83-2.88 (2H, m), 2.98 (1H, dt, $J = 2.4, 12.6$), 3.53-3.59 (2H, m), 3.79 (1H, d, $J = 13.5$), 4.45 (1H, d, $J = 13.5$), 7.44 (1H, s), 7.59 (1H, dd, $J = 1.8, 8.7$), 7.88-7.96 (4H, m), 8.47 (1H, s).

元素分析 $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_3\text{SCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

理論値 (%) C, 59.68; H, 6.05; N, 8.70.

実測値 (%) C, 60.05; H, 6.24; N, 8.90.

【0176】

実施例121

1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-[(Z)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エテニル]ピペリジン

121a) 4-[(Z)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ビニル]-1-ピペリジincarボン酸tert-ブチル

1-メチルイミダゾール-2-アルデヒド(0.5 g)とヨウ化4-(1-ピペリジincarボン酸tert-ブチル)メチルトリフェニルホスホニウム(4.0 g)を用いて、実施例111a)と同様の方法にて題記化合物を無色無晶形固体(0.72 g, 54%)として得た。

NMR (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.22-1.34 (3H, m), 1.46 (9H, s), 1.72-1.79 (2H, m), 2.86 (2H, t, $J = 12.8$), 3.61 (3H, s), 4.03-4.14 (2H, m), 5.63 (1H, d, $J = 9.6, 11.8$), 6.10 (1H, d, $J = 11.8$), 6.82 (1H, d, $J = 1.0$), 7.07 (1H, d, $J = 1.0$).

121b) 1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-[(Z)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エテニル]ピペリジン

121a)で得た4-[(Z)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ビニル]-1-ピペリジincarボン酸tert-ブチル(0.40 g)と3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロ

ピオン酸を用いて(0.45 g)を用いて、実施例85b)と同様の方法にて題記化合物を無色無晶形固体(0.45 g, 71%)として得た。

NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.14–1.34 (2H, m), 1.75–1.91 (3H, m), 2.67 (1H, dt, $J = 3.0, 12.9$), 2.83–2.90 (2H, m), 3.17 (1H, dt, $J = 3.0, 12.9$), 3.49–3.59 (2H, m), 3.62 (3H, s), 3.76 (1H, m), 4.24 (1H, d, $J = 13.5$), 5.55 (1H, dd, $J = 9.3, 11.7$), 6.11 (1H, d, $J = 11.7$), 6.83 (1H, d, $J = 1.2$), 7.06 (1H, d, $J = 1.2$), 7.59 (1H, dd, $J = 1.8, 8.7$), 7.89–7.96 (4H, m), 8.48 (1H, s).

元素分析 $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_3\text{SCl} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として
理論値 (%) C, 60.49; H, 5.61; N, 5.83.
実測値 (%) C, 60.67; H, 5.85; N, 8.59.

【0177】

実施例122

1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-[2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エチル]ピペリジン

実施例121b)で得た1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-[(Z)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エチル]ピペリジン(0.20 g)を用いて、実施例111b)と同様の方法を用いて題記化合物を無色無晶形固体(0.19 g, 95%)として得た。

NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.02–1.16 (2H, m), 1.58–1.86 (5H, m), 2.52 (1H, dt, $J = 2.7, 12.9$), 2.67 (2H, t, $J = 8.1$), 2.83–2.88 (2H, m), 3.00 (1H, dt, $J = 2.7, 12.9$), 3.53–3.59 (2H, m), 3.57 (3H, s), 3.81 (1H, d, $J = 13.2$), 4.46 (1H, d, $J = 13.2$), 6.79 (1H, d, $J = 1.5$), 6.91 (1H, d, $J = 1.5$), 7.59 (1H, dd, $J = 1.8, 8.7$), 7.89–7.96 (4H, m), 8.48 (1H, s).

元素分析 $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_3\text{SCl} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ として
理論値 (%) C, 60.13; H, 6.01; N, 8.76.
実測値 (%) C, 60.21; H, 6.06; N, 8.46.

【0178】

実施例123

5-{1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-ピペリジニル}イミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール

123a) 4-イミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール-5-イル-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル

4-(1-ブロモ-2-オキシエチル)-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル (2.0 g) と2-アミノチアゾール(0.77 g)から、実施例81a)と同様の方法にて題記化合物(0.55 g, 23%)を得た。

NMR (200 MHz, CCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 1.55-1.76 (2H, m), 1.96-2.05 (2H, m), 2.82-2.95 (3H, m), 4.19-4.26 (2H, m), 6.85 (1H, d, $J = 4.4$), 7.03 (1H, s), 7.33 (1H, d, $J = 4.4$).

123b) 5-{1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-ピペリジニル}イミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール

実施例123a)で得た4-イミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール-5-イル-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル(0.55 g)を用いて、実施例85b)と同様の方法を用いて題記化合物を無色無晶形固体(0.48 g, 55%)として得た。

NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.52-1.77 (2H, m), 2.00-2.12 (2H, m), 2.75 (1H, t, $J = 15.6$), 2.90-3.05 (3H, m), 3.22 (1H, t, $J = 15.6$), 3.53-3.62 (2H, m), 3.97 (1H, d, $J = 13.8$), 4.59 (1H, d, $J = 13.8$), 6.86 (1H, d, $J = 4.5$), 7.01 (1H, s), 7.34 (1H, d, $J = 4.5$), 7.59 (1H, dd, $J = 2.1, 9.0$), 7.90-7.97 (4H, m), 8.49 (1H, s).

【0179】

実施例124

1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-[4-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ブチル]ピペリジン

124a) 4-[4-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ブチル]-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル

4-(4-ブロモブチル)-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル(Egbertson, M. S. et. al., Journal of Medicinal Chemistry, 1994, 37, 2537) (2.0 g) と2-メチルイミダゾール(0.56 g)を用いて、実施例101a)と同様の方法にて題記化合物を茶

色油状物質(0.94 g, 47%)として得た。

NMR (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.03-1.35 (4H, m), 1.45 (9H, s), 1.59-1.82 (7H, m), 2.37 (3H, s), 2.66 (2H, t, $J = 12.4$), 3.81 (2H, t, $J = 7.0$), 4.06 (2H, br), 6.80 (1H, d, $J = 1.4$), 6.90 (1H, d, $J = 1.4$).

124b) 1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-[4-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ブチル]ピペリジン

実施例124a)で得た4-[4-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ブチル]-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル(0.93 g)を用いて、実施例85b)と同様の方法にて題記化合物を無色無晶形固体(0.1 g, 15%)として得た。

NMR (200 MHz, CDCl_3) δ : 0.91-1.08 (2H, m), 1.22-1.43 (5H, m), 1.61-1.74 (4H, m), 2.37 (3H, s), 2.40-2.54 (1H, m), 2.81-3.02 (3H, m), 3.52-3.60 (2H, m), 3.78-3.85 (3H, m), 4.26 (1H, d, $J = 13.2$), 6.79 (1H, d, $J = 1.4$), 6.90 (1H, d, $J = 1.4$), 7.58 (1H, dd, $J = 2.0, 8.8$), 7.92-7.97 (4H, m), 8.47 (1H, s).

元素分析 $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_3\text{SCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

理論値 (%) C, 61.10; H, 6.51; N, 8.22.

実測値 (%) C, 61.21; H, 6.57; N, 7.95.

【0180】

製剤例1

本発明における式(I)で表される化合物またはその塩を有効成分として含有するFXa阻害剤(例、深部静脈血栓症治療剤、心原性脳梗塞治療剤など)は、例えば、次のような処方によって製造することができる。

1. カプセル剤

(1) 実施例24で得られた化合物	120mg
(2) ラクトース	210mg
(3) 微結晶セルロース	27mg
(4) ステアリン酸マグネシウム	3mg
1カプセル	360mg

(1)、(2)と(3)および(4)の1/2を混和した後、顆粒化する。これ

に残りの(4)を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

2. カプセル剤

(1) 実施例68で得られた化合物	120mg
(2) ラクトース	210mg
(3) 微結晶セルロース	27mg
(4) ステアリン酸マグネシウム	3mg
1カプセル	360mg

(1)、(2)と(3)および(4)の1/2を混和した後、顆粒化する。これに残りの(4)を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

3. 錠剤

(1) 実施例68で得られた化合物	120mg
(2) ラクトース	174mg
(3) コーンスターチ	54mg
(4) 微結晶セルロース	10.5mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	1.5mg
1錠	360mg

(1)、(2)、(3)、(4)の2/3および(5)の1/2を混和した後、顆粒化する。残りの(4)および(5)をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。

4. 錠剤

(1) 実施例72で得られた化合物	120mg
(2) ラクトース	174mg
(3) コーンスターチ	54mg
(4) 微結晶セルロース	10.5mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	1.5mg
1錠	360mg

(1)、(2)、(3)、(4)の2/3および(5)の1/2を混和した後、顆粒化する。残りの(4)および(5)をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。

製剤例 2

日局注射用蒸留水 50 ml に実施例 69 で得られた化合物 50 mg を溶解した後、日局注射用蒸留水を加えて 100 ml とする。この溶液を滅菌条件下でろ過し、次にこの溶液 1 ml ずつを取り、滅菌条件下、注射用バイアルに充填し、凍結乾燥して密閉する。

【0181】

実験例 1

(1) ヒト活性化血液凝固第 X 因子 (FXa) 阻害作用

実験方法: 96 穴マイクロプレートに 0.145 M 食塩及び 2 mM 塩化カルシウム含有 0.05 M トリス塩酸緩衝液 (pH 8.3) 225 μ l、試料 (試験化合物をジメチルスルフォキシドに溶解) 5 μ l 及びヒト FXa (0.3 unit/ml) 10 μ l を加えて 37°C で約 10 分間反応させた後、基質 (3 mM, S-2765) 10 μ l を添加して 37°C で 10 分間反応させた。次いで、50% 酢酸水 25 μ l を加えて反応を停止させた後、分光光度計により 405 nm の吸光度の変化を測定し、FXa 作用を 50% 阻害する濃度 (IC₅₀) を算出した。

【0182】

(2) In vitro 凝固時間測定法

(2-1) 外因系凝固時間 (PT) 測定法:

PT 試薬 (DIAGNOSTICA STAGO) を用い、自動血液凝固時間測定装置 (STA compact, DIAGNOSTICA STAGO) により測定した。ヒト正常血漿 (新鮮ヒト血漿 FFP, 積水化学工業) 97 μ l に薬物 3 μ l を添加し、37°C で 4 分間予備加温した。上記血漿 50 μ l に対し、ウサギ脳由来組織トロンボプラスチン溶液を 100 μ l 添加した後、凝固までの時間を測定した。薬物はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解して使用した。凝固時間 2 倍延長濃度は、薬物の代わりに DMSO を添加したときの凝固時間をもとに算出した。

(2-2) 内因系凝固時間 (APTT) 測定法:

STA-APTT-LT (DIAGNOSTICA STAGO) を用い、自動血液凝固時間測定装置により測定した。ヒト正常血漿 97 μ l に薬物 3 μ l を添加した。血漿 50 μ l に対し活性部分トロンボプラスチン溶液を 50 μ l 添加し、37°C で 4 分間予備加温した。25 mmol/l

のCaCl₂溶液50 μ lを添加して、凝固までの時間を測定した。薬物はDMSOに溶解して使用した。凝固時間2倍延長濃度は(2-1)と同様に算出した。

(2-3) トロンビン凝固時間(TT)測定法:

フィブリノーゲン試薬(DIAGNOSTICA STAGO)を用い、自動血液凝固時間測定装置により測定した。フィブリノーゲン試薬(トロンビン含有)を5mLの蒸留水にて溶解した後、0.5%ウシ血清アルブミン添加生理食塩水で20倍希釈して調整した。ヒト正常血漿(新鮮ヒト血漿FFP, 積水化学工業)97 μ lに薬物3 μ lを添加し、37℃で3分間予備加温した。上記血漿50 μ lに対し、トロンビン溶液100 μ l添加し、凝固までの時間を測定した。薬物はDMSOに溶解して使用した。凝固時間2倍延長濃度は(2-1)と同様に算出した。

【0183】

(3) Ex vivo 凝固時間測定法(マウス)

(3-1) 静脈内投与:

雄性ICRマウス(25 - 35g, 日本クレア)を使用した。ペントバルビタール(50 mg/kg, i.p.)麻酔下にて、尾静脈より薬物を5 ml/kgの容量で単回投与した。投与5分後に、腹部大動脈もしくは心臓より3.8%クエン酸ナトリウム(チトラール, 山之内製薬)1/10容にて0.8 ml採血し、3000rpmで15分間遠心し血漿を得た。上記血漿50 μ lに対し、ウサギ脳由来組織トロンボプラスチン溶液を100 μ l添加した後、凝固までの時間を測定した。凝固時間はPT試薬(DIAGNOSTICA STAGO)を用い、自動血液凝固時間測定装置(STA compact)により測定した。薬物はジメチルアセトアミドと1/10 N塩酸と生理食塩液を混合した溶液に溶解して使用し、対照群には薬物の代わりにジメチルアセトアミドと1/10 N塩酸と生理食塩液を混合した溶液を投与した。薬物の活性は、対照群の凝固時間に対する薬物投与群の凝固時間の比(%)で示した。

(3-2) 経口投与:

雄性ICRマウス(25 - 35g, 日本クレア)を使用した。12時間以上絶食したマウスに薬物を5 ml/kgの容量にて強制経口投与した。投与1時間後にペントバルビタール(50mg/kg, i.p.)麻酔下にて腹部大動脈より採血した。薬物は0.5%メチルセルローズに懸濁して使用し、対照群には薬物の代わりに0.5%メチルセル

ロースを投与した。その他は (3-1) と同様に行った。

【 0 1 8 4 】

(4) In vivo抗血栓作用測定法

(4-1) ラット動静脈シャント法：

Umetsu らの方法 (Thromb. Haemostas., 39, 74-73, (1978)) に準じた。雄性SD系ラット (200-350g, 日本クレア) を用い、ペントバルビタール (50 mg/kg, i.p.) 麻酔下にて、左頸静脈と右頸静脈との間に、絹糸を装着したポリエチレンチューブの体外循環路を作成した。血液凝固を防ぐため、予めチューブ内にヘパリン (50U/ml) を含む生理食塩水を満たした。血液を15分間循環させ、その間に絹糸に付着した血栓の湿重量を測定した。薬物の投与は経口あるいは静脈内投与にて行った。経口投与の場合、薬物は0.5%メチルセルロースに懸濁して絶食下で投与 (2ml/kg) し、対照群には薬物の代わりに0.5%メチルセルロースを投与した。静脈内投与の場合は薬物は生理食塩水に溶解して尾静脈より1ml/kgの容量で投与し、対照群には薬物の代わりに生理食塩水を投与した。薬物の活性は対照群の血栓湿重量に対する薬物投与群の湿重量の比 (%) で算出した。

(4-2) ラット腹部大静脈部分結紮モデル

雄性SD系ラット (200-400g, 日本クレア) を使用した。ペントバルビタール (50mg/kg, i.p.) 麻酔下にて腹部大静脈を丁寧に剥離した後、腹部大静脈の腎静脈分岐部およびその1cm下流の所に糸をかけ、間にある分枝をすべて結紮した。左大腿静脈よりバルーンカテーテル (Fogarty 2F, Baxter) を挿入し、2本の糸の間を200-300mlの空気で膨らませたバルーンで3回傷害した。バルーンカテーテルを抜き、腎静脈分岐部にかけた糸を26Gの針と一緒に結んだ後、針を取り除くことで部分結紮を作成した。30分後、もう1本の糸を結び、2本の糸の間にできた血栓を丁寧に摘出し、血栓の湿重量を風防付き分析天秤 (BP110S, Satorius) により測定した。薬物の投与は経口あるいは静脈内投与にて (4-1) と同様に行った。薬物の活性は (4-1) と同様にして算出した。

(4-3) ラット深部静脈血栓症 (DVT) モデル

雄性SD系ラット (200-350g, 日本クレア) を用いた。ペントバルビタール (50 mg/kg, i.p.) 麻酔下にて、左大腿静脈にポリエチレンチューブを挿入した。ポ

リエチレンチューブには、予めガイドワイヤーに接続した絹糸（長さ5cm）を挿入し、血液凝固を防ぐため、ヘパリン（50U/ml）を含む生理食塩水を満たした。ポリエチレンチューブを腹部大静脈に到達するまで挿入した後、ガイドワイヤーを用い絹糸を腹部大静脈に静置した。30分間静置後、尾静脈よりヘパリン（200U/kg）を静脈内投与した。上腕動脈切断により放血した後、腹部を開腹して絹糸を取り出し、付着した血栓の湿重量（絹糸の重量を含む）を測定した。薬物の投与は経口あるいは静脈内投与にて（4-1）と同様に行った。血栓のみの湿重量は、（絹糸に付着した血栓の湿重量）－（ヘパリン採血した静脈血に絹糸を浸して測定した湿重量）の計算式より求めた。薬物の活性は（4-1）と同様にして算出した。

【0185】

実験結果

表1に実験例1（1）で求めた IC_{50} 値を示す。これより、本発明の化合物は優れたFXa阻害作用を示すことが明らかである。

【表1】

実施例番号	IC_{50} (nM)	実施例番号	IC_{50} (nM)
24	31	38	11
39	11	42	7.1
68	5.6	72	7.2
102	43	109	45

【0186】

【発明の効果】

本発明の化合物（I）またはその塩は、優れたFXa阻害作用を有し、出血の副作用も少なく、また経口吸収しうる抗血液凝固剤として有用であり、血栓や梗塞に基づく各種疾病の予防・治療に有利に用いられる。

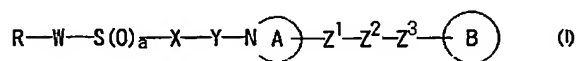
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 血栓症治療薬として有用なイミダゾール誘導体を提供する。

【解決手段】 式 (I)

【化1】



〔式中、Rは置換されていてもよい環状の炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、Wは結合手または置換されていてもよい2価の鎖状の炭化水素基を示し、Xは置換されていてもよい2価の炭化水素基を示し、Yは-CO-, -S(O)-, -S(O)₂-または結合手を示し、環Aは置換されていてもよいピロリジン環、置換されていてもよいピペリジン環または置換されていてもよいパーヒドロアゼピン環を示し、Z¹およびZ³はそれぞれ独立して結合手または置換されていてもよい2価の鎖状の炭化水素基を示し、Z²は -N(R¹)-, -O-, -S(O)-, -S(O)₂-, -CO-, -CH(R¹)- または結合手 (R¹は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアシル基、エステル化されていてもよいカルボキシル基または置換されていてもよいカルバモイル基を示す) を示し、環Bは置換されていてもよいイミダゾール環を示し、環Bにおけるイミダゾール環が有していてもよい置換基とR¹とが互いに結合して置換されていてもよい環を形成していてもよく、aは0, 1または2を示す。〕で表される化合物またはその塩。

【選択図】 なし

特願 2002-338939

出願人履歴情報

識別番号

[000002934]

1. 変更年月日

1992年 1月22日

[変更理由]

住所変更

住 所

大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

氏 名

武田薬品工業株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant:

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☒ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.